

ÜBER DIE EMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER
PPD-S UND PPD-A
(HUMANEM BZW. MISCHTUBERKULIN UND
AVIÄREM TUBERKULIN)
IN EINEM TUBERKULOSEKRANKENHAUS

Norbert Knipfer

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553811_0007

AUS DEM ZENTRAALKRANKENHAUS GAUTING
Ärztliche Leitung: Med.-Dir.Prof.Dr.H.BLAHA

ÜBER DIE EMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER PPD-S UND PPD-A
(HUMANEM BZW. MISCHTUBERKULIN UND AVIÄREM TUBERKU-
LIN) IN EINEM TUBERKULOSEKRANKENHAUS.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Norbert KNIPFER
aus München

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.H.BLAHA
Mitberichterstatter: Prof.Dr.N.ZÖLLNER
Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1976



MEINEN LIEBEN ELTERN, GROSELTERN
UND TANTE CAROLIN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER BISHERIGEN FORSCHUNGSERGEBNISSE

1. Kurzer historischer Rückblick
2. Das Vorkommen von M.avium in menschlichem Untersuchungsmaterial
3. Gesicherte Erkrankungsfälle durch M.avium
4. Die Infektionsmöglichkeiten durch M.avium
5. Die Infektionsrisiken durch M.avium
6. Kurze Geschichte des Tuberkulintests
7. Verschiedene Durchführungsmethoden des Tuberkulintests
8. Der Simultantest als diagnostisches Hilfsmittel
9. Zum Problem der unspezifischen Allergie und der Kreuzreaktionen
10. Epidemiologische Studien mit Hilfe des Tuberkulinsimultantests
11. Die aviäre Durchseuchung in der Bundesrepublik

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Der getestete Personenkreis
2. Die Altersverteilung der Testpersonen
3. Die Durchführung der Testungen
4. Die Ergebnisse der Testungen
 - A. Mendel-Mantoux-Test mit 10 TE GT Hoechst
 - B. Mendel-Mantoux-Test mit 2 TE GT Hoechst
 - C. Mendel-Mantoux-Test mit aviärem RS 10 der Stärke 5 TE
5. Komplikationen

6. Vergleich der Testungen nach Mendel-Mantoux mit
10 TE GT Hoechst und 5 TE RS 10 Aviärtuberkulin
7. Befunde von tuberkulin-negativen Personen
8. Befunde von Patienten, die stärkere Reaktionen auf
RS 10 als auf GT Hoechst zeigten
9. Patienten der Gruppe E_1
10. Befunde von Patienten, die der Gruppe E_2 angehören
11. Auswertung der Korrelationstafel von 2 GT Hoechst
und 5 TE RS 10

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

KLASSIFIZIERUNG DER MYKOBAKTERIEN

In den USA wurde Ende der 40er-Jahre eine große Anzahl von Erkrankungen bekannt, die durch unbekannte Mykobakterien hervorgerufen wurden. Das Verwirrende an diesen Erkrankungen, die man Mykobakteriosen nannte, war, daß sie der echten Tuberkulose sehr ähnlich waren und demnach kaum von ihr zu unterscheiden waren. Erst durch die Entwicklung immer differenzierterer Züchtungsverfahren gelang es, diese Mikroorganismen von den bis dahin als Erkrankungsursache anerkannten klassischen Typen, dem *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis*, hinreichend zu unterscheiden.

Es sind dies das hühnerpathogene *Mycobacterium avium* sowie jene zum Teil klassifizierten, zum Teil nicht klassifizierten Mykobakterien, die heute allgemein als "atypische" Mykobakterien in der Literatur Eingang gefunden haben.

Erst RUNYON gelang die Einteilung dieser atypischen Mykobakterien nach den Merkmalen der Morphologie, der Wachstumsgeschwindigkeit und der Pigmentbildung auf Laboratoriumsnährböden in vier Gruppen.

Daneben bieten heute neben den herkömmlichen kulturellen Züchtungsverfahren sereologische Differenzierungsmethoden, vor allem Agglutinations- und Antikörperabsorptionstests, eine wertvolle Hilfe in der Differenzierung atypischer Mykobakterien.

Gruppe I umfaßt die photochromogenen Mykobakterien, die nur bei Licht zur Farbstoffbildung befähigt sind.

Die Gruppe II bilden die s.g. skotochromogenen Mykobakterien. Diese bilden Farbstoff auch ohne Lichteinfluß.

Zur Gruppe III gehören die nicht photochromogenen Mykobakterien, d.h. diese Keime können kein Pigment bilden.

Allen Mykobakterien dieser drei Gruppen ist gemeinsam, daß sie nur sehr langsam wachsen; im Gegensatz zu den Angenhörigen der Gruppe IV. Diese Mykobakterien wachsen schnell und können entweder Pigment bilden oder bleiben farblos.

Klassifikation der Mykobakterien (nach Runyon)

A. Echte Tuberkelbakterien	M. tuberculosis
	M. bovis (BCG)
	M. africanum (noch fraglich)
B. Atypische Tuberkelbakterien	
I. photochromogene (langsam wachsend)	M. kansasii
	M. marium (balnei) u.a.m.
II. skotochromogene (langsam wachsend)	M. aquae (a,b,c,)
	M. flavescens
	M. scrofulaceum u.a.m.
III. nicht photochromogene (langsam wachsend)	<u>M. avium</u> (hühnervirulent)
	M. xenopi
	M. der radish-Gruppe
	M. battey (nicht hühner- virulent) u.a.m.

IV. schnellwachsende Myko-
bakterien

M. smegmatis
M. phlei
M. vaccae
M. borstelensis
M. fortuitum u.a.m.

C. *Mycobacterium leprae*

zur Zeit noch nicht
züchtbar

Mycobacterium avium gehört nach dieser Klassifizierung zu den atypischen Mykobakterien, und zwar in die Gruppe der nicht photochromogenen Mykobakterien.

Noch eine kurze Anmerkung zur Nomenklatur der Tuberkuline. Die hochgereinigten PPD-Präparate (Purified Protein Derivate), die aus den "echten" Tuberkelbakterien, nämlich *M. tuberculosis* und *M. bovis* hergestellt werden, werden Tuberkuline genannt. Auch von den atypischen Mykobakterien sind diese hochgereinigten Proteinderivate erhältlich. Diese werden jedoch Sensitine genannt.

B. KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER BISHERIGEN FORSCHUNGSERGEBNISSE

1. KURZER HISTORISCHER RÜCKBLICK

1884 hatte ROBERT KOCH (33), als er in den Organen tuberkulöser Hühner Bazillen gleicher Gestalt wie bei der Warmblütertuberkulose vorfand, diese als artangehörig betrachtet.

Die Franzosen NOCARD und ROUX (60) entdeckten bei der Beschreibung ihrer Tuberkulosekulturen andere kulturelle und kulturpathogene Eigenschaften als Robert Koch. Bald stellte sich heraus, daß NOCARD und ROUX ihre ersten Kulturen aus den Organen eines tuberkulösen Fasans gezüchtet hatten, während KOCHs Beschreibungen auf dem Material menschlicher Tuberkulosen beruhten.

RIVOLTA und MAFFUCCI (51) deckten erstmals in eingehenden Versuchen die Verschiedenheit der Geflügeltuberkulosebakterien und der Säugetierbazillen auf und bezeichneten die Geflügeltuberkulose als eine eigene, der menschlichen Tuberkulose sehr nahe stehende Krankheit.

Da es aber zunächst noch Schwierigkeiten bei der Materialbeschaffung gab, hielten die meisten Forscher wie HUEPPE, TISCHEL, v. BEHRING, RÖMER, NOCARD, ARLONG und COURMONT (46) nach wie vor an der Identität der Geflügeltuberkulose mit der Säugetiertuberkulose fest.

Erst durch die gründlichen Untersuchungen von L. RABINOWITSCH und Max KOCH (37) an 118 tuberkulösen Vögeln des Berliner

Tiergartens war man in der Lage, sich über die bei dem Geflügel vorkommenden Arten der Tuberkelbazillen ein Urteil zu bilden.

2. DAS VORKOMMEN VON M.AVIUM IN MENSCHLICHEM UNTERSUCHUNGSMATERIAL

1886 berichtete LAMALLERÉE (44), daß das Gesinde eines von Hühnertuberkulose verseuchten Geflügelhofes ebenfalls stark von Tuberkulose heimgesucht war. Er vermutete, daß es sich dabei um eine Infektion durch Geflügeltuberkulosebazillen handeln könnte. Den Beweis für seine Vermutung konnte er allerdings nicht erbringen.

1893 sprach MAFFUCCI (51) ebenfalls von der Möglichkeit, daß M.avium Tuberkulose beim Menschen hervorrufen könnte.

Im gleichen Jahr isolierte KRUSE (40) von Menschen stammende Tuberkelbakterienkulturen, die nicht als Säugetiertuberkelbakterien identifiziert werden konnten.

In den von ihm durchgeführten Impfversuchen an Hühnern, Meerschweinchen und Kaninchen zeigte sich, daß die Erreger sich genau wie Hühnertuberkulosebakterien verhielten.

1894 gelang es PANSINI (65) Kulturen zu züchten, die alle Eigenschaften der Hühnertuberkulose besaßen. Sie stammten aus den Organen eines Meerschweinchens, das mit menschlichem Auswurf, und von einem weiteren, das mit dem Lungensaft eines perlsüchtigen Rindes geimpft worden war.

Im Jahre 1905 erbrachte LÖWENSTEIN (47) den Beweis, daß Tuberkelbazillen, die alle charakteristischen Merkmale der Erreger der Geflügeltuberkulose aufweisen, beim Menschen vorkommen.

WEBER und L. RABINOWITSCH bestimmten übereinkommend den von ihnen aus dem Sputum eines schwindsüchtigen Mädchens gezüchteten Stamm eindeutig als *Mycobacterium avium*.

1906 beschrieben L. RABINOWITSCH und M. KOCH (37) ebenfalls einen Fall von Geflügeltuberkulose beim Menschen.

Im Jahre 1913 konnte LÖWENSTEIN (45) erneut über drei weitere Fälle von Geflügeltuberkulose beim Menschen berichten.

1938 gab FELDMAN (14) erstmalig eine Zusammenstellung der bis dahin bekannt gewordenen Erkrankungsfälle durch *Mycobacterium avium*. Er zählte über 13 derartige Fälle auf, bezweifelte aber die Mehrzahl der gestellten Diagnosen und sah sie sogar als falsch an.

1953 unterzog BEITZKE (4) erneut die bis dahin in der Literatur angeführten Fälle von Geflügeltuberkulose beim Menschen einer kritischen Überprüfung.

Er fand 39 sichere bzw. wahrscheinlich sichere Infektionen des Menschen durch *Mycobacterium avium*. Am häufigsten waren mit 13 Fällen Tuberkulosen vertreten, deren Hauptsitz sich an Haut und Mundschleimhaut befand, die aber auch gleichzeitig Allgemeinerscheinungen zeigten.

An zweiter Stelle fanden sich neunmal Erkrankungen der Lungen, in fünf Fällen eine "Lungentuberkulose". Zweimal war der Sitz der Erkrankung eine Drüse der Halsregion und zweimal eine Axillardrüse. In einem Falle fand sich eine Meningitis tuberculosa. Bei vier Patienten wurde M.avium aus einer Lymphgranulomatose gezüchtet.

Bei den übrigen Befunden, die von JANCZO und L. RABINOWITSCH stammten, war der Hauptsitz der Erkrankung nicht sicher zu beurteilen.

Unter den noch weiter überprüften Fällen, die aber wegen ungenauer Untersuchungen oder summarischer Mitteilungen als fraglich bezeichnet wurden, vermutete BEITZKE jedoch noch weitere Fälle und schätzte die bis zum Jahre 1953 mitgeteilten Fälle auf 40 - 45.

In den folgenden Jahren häuften sich die Berichte über neue Erkrankungen, die durch Mycobacterium avium verursacht wurden.

G. MEISSNER (54) zählte allein in Deutschland 17 neue Erkrankungen in den Jahren zwischen 1955 und 1961, bei denen hühnervirulente Mycobacterien, also Mycobacterium avium-Stämme, als Krankheitserreger isoliert wurden.

Es gelang dies siebenmal aus den Halslymphknoten von Kindern, jeweils einmal aus dem Magenspülwasser eines Kindes mit Hiluslymphknotentuberkulose und einmal aus dem Liquor eines Kindes.

Sechsmal gelang der Nachweis bei Erwachsenen aus dem Sputum, jeweils einmal aus dem Pleurapunktat und aus dem Liquor.

Tabelle 1 zeigt die Aufstellung und die Untersucher (nach Meissner)

Untersucher	Zahl der Fälle	Material	Alter
BOVINE AKTION	3	HLK	Kinder
BARTMANN	2	HLK	"
SCHLAU	3	HLK	"
MEISSNER	1	Magenspül- wasser	"
KREBS	1	Liquor	"
ZIMMER	1	Sputum	Erwachsene
MEISSNER	1	"	"
NELLES	1	"	"
NELLES	1	Liquor	"
SCHLAU	1	Sputum	"
KREUSER	1	Pleura- punktat	"

Von NASSAL (58) wurden im Tierhygiene-Institut der Universität Freiburg 23 Bakterienstämme isoliert, die alle in Untersuchungsmaterial aus dem Hinteren Schwarzwald gefunden wurden.

Zwölfmal wurden dabei die aviären Mycobacterien aus pulmonalem, elfmal aus extrapulmonalem Material isoliert.

Bei den kindlichen Patienten handelte es sich meist um Lymphknotentuberkulosen, bei den Erwachsenen um Lungentuberkulosen.

17 Patienten hatten eine Beziehung zur Landwirtschaft, sechs weitere nicht. Bei den letzteren handelte es sich ausschließlich um extrapulmonale Erkrankungsformen.

Unterschiedlich wurde von den Autoren auch das Verhältnis zwischen der Gesamtzahl der gezüchteten Tuberkelbakterien und der bei der Typenbestimmung ermittelten Anzahl der aviären Stämme angegeben.

1963 fand MEISSNER (54) unter 18 226 positiven Kulturen seit 1957 in nur 5 Fällen, das entspricht 0,027 %, hühnervirulente Stämme.

In dem Zeitraum von 1957 - 1958 gelang NASSAL jedoch unter 268 positiven Kulturen der Nachweis von 23 aviären Stämmen, was etwa 8,5 % der untersuchten Fälle entspricht.

1965 berichtete MEISSNER (55) erneut über 13 Fälle von Erkrankungen durch *M. avium* unter 16 646 positiven Anzüchtungen in einem Zeitraum von 1959 - 1963. Die Verteilung auf die Jahresgruppen von 1959 - 1961 und 1962 - 63 war ziemlich die gleiche und bewegte sich etwa zwischen 0,07 % und 0,1 %.

Unter den zur Resistenz- und Typenbestimmung nach Borstel eingesandten Kulturen war der Anteil an *Mycobacterium avium* etwas höher. Unter den 3299 positiven Untersuchungsproben fand sich bei 13 *M. avium*, was etwa 0,4 % entspricht. Das

Untersuchungsmaterial stammte hierbei aus den verschiedensten Gegenden Deutschlands. Man darf wohl von einem repräsentativen Durchschnitt sprechen.

NASSAL (59) dagegen isolierte im erweiterten Zeitraum von 1957 - 1963 insgesamt 916 Mykobakterienstämme aus menschlichem Untersuchungsmaterial. Er fand hierbei insgesamt 56mal, das sind 6,1%, *M. avium* mit Hilfe von kulturellen und biochemischen Methoden und mit Hilfe von Tierversuchen. Alle aviären Stämme wiesen dabei eine hohe Pathogenität für Kaninchen und Hühner auf.

Mischinfektionen mit anderen Mykobakterienstämmen wurden relativ häufig festgestellt. Dabei wurden aber aviäre Stämme mit verminderter Tiervirulenz und s.g. *avium*-ähnliche wie Battey-Stämme nicht berücksichtigt. Die isolierten aviären Stämme stammten zu rund zwei Drittel aus extrapulmonalem Material.

Zur weiteren Abklärung der Epidemiologie der aviären Infektion beim Menschen untersuchte NASSAL (59) auch Material von Patienten einer norddeutschen Fachklinik. Von 68 Proben gelang bei 45 die Isolierung von Mykobakterien, das ist ein Anteil von 66,2 %. Aviäre Mykobakterien fanden sich dabei nicht.

Wenn auch die Zahl der Untersuchungen gering war, so weisen die Ergebnisse doch darauf hin, daß die hohen Zahlen

von isolierten *M. avium*-Stämmen bei NASSAL regional bedingt sind. Als Grund dafür nimmt er den höheren Durchseuchungsgrad der Hühnerbestände im südwestdeutschen Raum an.

Die aufgezeigten Zusammenhänge könnten geeignet sein, die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen NASSAL's und denen MEISSNER's zu erklären.

MEYN (56) gelang unter 217 bakteriologisch positiven Patienten aus der ländlichen Bevölkerung Schwabens nur in zwei Fällen der Nachweis von Geflügeltuberkulosebakterien.

BRAUN (11) fand unter 233 Halslymphknotentuberkulosen aus den Jahren 1960 - 1971, bei welchen die Erreger differenziert werden konnten, sechsmal aviäre oder sonstige "atypische" Mykobakterien. In einem Fall handelte es sich um *M. avium*, zweimal um *M. scrofulaceum*, dreimal um *M. intercellulare* ohne Hühnervirulenz.

Durch FORSCHBACH, KIELWEIN und DEDIER (16) wurden aus 120 Sputumuntersuchungen, 56 Bronchialsekreten und 8 Magensaftproben, die von 56 Patienten stammten, Mykobakterien isoliert und differenziert. Daneben wurden Typenbestimmungen aus 30 reingezüchteten Stämmen durchgeführt. Bei 35 Patienten wurde allein *M. tuberculosis*, bei vier Kranken *M. bovis* und bei sechs Personen *M. avium* gefunden.

In zwei Fällen zeigten sich nebeneinander *M. tuberculosis* und *M. bovis*, bei sieben weiteren Patienten "humane" und "aviäre" Stämme. Eine charakteristische Verlaufsform für eine aviäre Er-

krankung zeigte sich nicht.

3. GESICHERTE ERKRANKUNGSFÄLLE DURCH M.AVIUM IN DEUTSCH- LAND

In den letzten Jahren erschienen immer mehr Berichte über klinisch abgesicherte Erkrankungsfälle durch M.avium.

HECKHAUSEN (26) schildert den Fall eines jungen Lehrers, bei dem 1958 erstmals eine Lungentuberkulose festgestellt wurde. Ein Erregernachweis gelang damals jedoch nicht. Vier Jahre später trat eine Pleuritis exsudativa auf. Gleichzeitig gelang die Züchtung aviärer Mykobakterien.

Auch ARDALAN (2) berichtet über einen 57jährigen Schiffsbauarbeiter, bei dem 1962 eine kavernöse Lungentuberkulose gefunden wurde. Erreger war ein M.avium vom Serotyp Watson, dessen Verhalten über Jahre verfolgt werden konnte.

Der Erreger war kaum therapeutisch angreifbar, da er sich gegen die meisten Tuberkulostatika als resistent erwies. Eine Ausheilung des kavernösen Prozesses konnte nicht erreicht werden.

In den letzten Jahren fanden sich auch im Patientengut des Zentralkrankenhauses Gauting Fälle von Mykobakteriosen, die durch M.avium verursacht wurden.

So berichtet BLAHA (5) über zwei Fälle, bei denen M.avium

als Erreger identifiziert wurde.

Im ersten Fall handelte es sich um eine generalisierte Mykobakteriose bei einem jungen Mann mit Befall der Lymphknoten, Darmgeschwüren und ausgedehnten kalten Abszessen.

Beim zweiten Fall handelte es sich um eine langsam fortschreitende Mykobakteriose der Lunge, die zum Tode führte.

Auch aus dem Ausland kamen Berichte über aviäre Erkrankungsfälle beim Menschen.

MARTEN und van WIJNGAARDEN (52) beschreiben fünf Fälle, bei denen *M. avium* als Erreger identifiziert werden konnte.

KLEEBERG (32) fand in Südafrika unter 2350 an Tuberkulose erkrankten Patienten zwei Fälle, bei denen *M. avium* als Erreger festgestellt wurde.

ENGBRAEK (13) fand in Dänemark in den Jahren 1935 - 1961 bei sechs Personen mit Halslymphknotentuberkulose und in 15 Fällen mit Lungentuberkulose *M. avium* als Krankheitserreger.

GARDBORG, BORGES und SVENKERUD (20) beschreiben eine Halslymphknotentuberkulose bei einem 10jährigen Jungen. Die isolierten Tuberkelbakterien verhielten sich im Tierversuch wie *M. avium*. Auch die Tuberkulinprobe auf aviäres Tuberkulin fiel im Gegensatz zur Testung mit "humanem" Tuberkulin deutlich positiv aus.

1958 stellte BLFIKER (7) auf der niederländischen Insel Noerd Beveland eine "aviäre" Tuberkuloseerkrankung bei einem Kind fest.

MARKS, BIM und MEISSNER (53) fanden bei einer nachträglichen Überprüfung von 17 ausgewählten Stämmen aus aviären Mykobakteriengruppen zehn, die für Hühner virulent waren; zwei davon stammten aus Halslymphknoten von Kindern, einer aus dem Pleurapunktat eines Metzgers, einer aus dem Sputum einer 60jährigen Frau, sechs weitere von Kranken mit Pneumokoniose.

MARKS gibt in seinem Routinematerial den Anteil von *M. avium* mit 1 auf 5000 Proben an, das entspricht einem Anteil von 0,02 %.

4. DIE INFEKTIONSMÖGLICHKEITEN DURCH *M. AVIUM*

Die Möglichkeiten der Infektion mit *M. avium* sind theoretisch erheblich, wenn man die weite Verbreitung der aviären Mykobakterien im Tierreich berücksichtigt. Da tuberkulöse Hühner Mykobakterien in großen Mengen mit dem Kot ausscheiden, ist die Kontaktmöglichkeit zwischen Geflügel und anderen Nutztieren in den besonders in Deutschland und Europa immer noch vorherrschenden kleinen und mittleren unspezialisierten landwirtschaftlichen Betrieben sehr groß.

So finden sich gehäuft beim Rind, Schwein, Schaf, Hund, Katze und Ziege Infektionen mit *M. avium*. Auch die Eier

tuberkulöser Hühner enthalten fast immer *M. avium* und stellen so eine nicht zu unterschätzende Ansteckungsquelle für den Menschen dar.

NASSAL (59) fand in 5000 vorwiegend kleinbäuerlichen Betrieben 7,4 % der Hühner und 49,9 % der Bestände tuberkuloseinfiziert. Im Gegensatz dazu waren nur 0,12 % der Hühner und 9,1 % der Bestände von Geflügelgroßbetrieben mit Tuberkelbakterien verseucht.

In Baden-Württemberg lag der Anteil der Geflügeltuberkulose als Neuinfektionsursache bei Rindern im Jahre 1956 noch bei 10 % und sei bis zum Jahre 1962 auf den bisher höchsten Stand von 80 % gestiegen.

In der Bundesrepublik werden etwa 1 % der Schlachtschweine wegen Tuberkulose beanstandet. 90 % aller tuberkulösen Erkrankungen beim Hausschwein werden durch *M. avium* verursacht.

In Dänemark und in den USA liegt die Verteilung der Erreger in ähnlichen Größenverhältnissen.

Selbst beim Pferd, das gegenüber Tuberkulose eine Art natürlicher Resistenz aufweist und nur in 1 % der Bestände an Tuberkulose erkrankt ist, nimmt *M. avium* eine überragende Stellung ein. 79,7 % der erfaßten Stämme erwiesen sich als echte aviäre, 11,6 % als sg. Battey-Stämme. Insgesamt sind 91,3 % der beim Pferd nachgewiesenen Mykobakterien *M. avium*.

5. DIE REALEN INFEKTIONSRISEN DURCH M. AVIUM

Im Gegensatz zu diesen großen Erregerreserven der Geflügeltuberkulose ist jedoch die tatsächliche Erkrankungshäufigkeit beim Menschen relativ selten. Das spricht für einen hohen Immunitätsgrad des Menschen gegenüber aviären Mykobakterien.

Unter bestimmten Voraussetzungen jedoch kann die Resistenz des Wirtsorganismus so gestört sein, daß eine progressive Infektion mit den normalerweise nur wenig virulenten aviären Mykobakterien möglich ist.

VORWALD (86), GARDENER (18) und POLICARD (68) konnten dies durch Versuche an Meerschweinchen zeigen, die längere Zeit Silikaten ausgesetzt waren.

Auch STEENKEN und seine Mitarbeiter (83) kamen zu den gleichen Ergebnissen.

GERNEZ-RIEUX und TACQUET (22) konnten über fünf mit Pneumokoniose vergesellschaftete aviäre Lungenerkrankungen berichten.

JAHN (34) beschrieb die Entwicklung einer aviären Tuberkulose auf dem Boden einer 21 Jahre lang bekannten Silikose.

Von KARLSON und FELDMANN (30) wurden sechs Silikoseerkrankungen beschrieben, die alle mit einer Lungentuberkulose vergesellschaftet waren. Die isolierten Stämme zeigten alle

die kulturellen Eigenschaften von *M. avium*, aber nur zwei Stämme waren für Kaninchen und Hühner pathogen.

6. KURZE GESCHICHTE DES TUBERKULINTESTS

In der Diagnostik der Tuberkulose und vor allem zur Feststellung des Durchseuchungsgrades einer Bevölkerungsgruppe hat sich seit über 80 Jahren der Tuberkulintest bewährt.

Am 4. August 1890 kündigte KOCH (34) auf dem 10. Internationalen Medizin-Kongreß in Berlin ein Heilmittel gegen die Tuberkulose an. Dieses Heilmittel beschrieb er als eine "braune, transparente Flüssigkeit, welche Meerschweinchen vor Tuberkulose schützt und auch bereits bestehende Erkrankungen heilen kann."

Drei Monate später veröffentlichte er (35) weitere Ergebnisse.

Die Flüssigkeit sollte auch einen spezifisch heilenden Effekt auf tuberkulöse Prozesse aller Art beim Menschen haben.

KOCH's Behandlung bestand aus täglichen subcutanen Injektionen zwischen den Schulterblättern. Er begann mit Dosen von 0,01 ml und erhöhte diese rasch.

Es zeigte sich keine Reaktion an der Applikationsstelle. Nach 4 - 5 Stunden jedoch begann die Körpertemperatur des Patienten anzusteigen und erreichte nach 10 - 12 Stunden

ihren Höhepunkt bei 39° Celsius. Danach sank sie wieder ab. Koch glaubte zunächst, daß seine Flüssigkeit nicht auf das Tuberkelbakterium selbst einwirke, sondern seine spezifisch heilende Wirkung auf die lebende tuberkulöse Hülle, in welche die Bakterien eingebettet waren, entfaltet.

Bei nicht tuberkulösen Personen stellten sich nach der Applikation als einzige Reaktionen leichte Gliederschmerzen, Müdigkeit und eine kleine Temperaturerhöhung ein.

Im Januar 1891 teilte KOCH (36) mit, daß seine Flüssigkeit ein Filtrat aus einer Kulturbrühe aus Tuberkulosebakterien war, welche er von jetzt an Tuberkulin nannte.

Doch bald sollten sich KOCH's Hoffnungen, endlich ein Heilmittel der Tuberkulose gefunden zu haben, zerschlagen.

Im Gegensatz zur Geschichte des Tuberkulins als Heilmittel verlief diejenige als diagnostisches Hilfsmittel erfolgreicher.

Die subcutane Einbringung des Tuberkulins führte bei einem tuberkulösen Individuum zu einer raschen Temperaturerhöhung, welche einige Stunden anhielt. Es zeigten sich aber keine oder nur geringe Wirkungen bei Nichttuberkulösen.

Diese Beobachtungen KOCH's über die unterschiedliche Reaktion eines tuberkulösen oder nicht tuberkulösen Individuums auf Tuberkulin erwiesen sich als richtig.

Aber erst 1906 führte PIRQUET (48) Tuberkulin als Diagnosti-

kum in der Medizin ein und legte den Grundstein für einen der wertvollsten und meistgebrauchten Diagnosetests, sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Das Wesen dieses Tests liegt darin, daß im Nährorganismus infolge der Infektion, d.h. durch das Reagieren mit *Mycobacterium tuberculosis*, eine quantitative Zustandsänderung als Antwort auf den angewendeten Tuberkulinreiz auftritt, welche vor der Infektion nicht vorhanden war. PIRQUET nannte den auf diese Weise entstandenen Reaktionszustand Allergie.

7. VERSCHIEDENE DURCHFÜHRUNGSMETHODEN DES TUBERKULINTESTS

Die Anwendung von Tuberkulin als Diagnostikum führte schon bald zur Entwicklung neuer Applikationsmethoden, welche die generalisierten Reaktionen verhüteten und statt dessen nur eine lokale Reaktion an der Applikationsstelle in der Haut hervorriefen.

Bereits 1910 umfaßte die Skala der Testmethoden einen Outantest nach PIRQUET, einen Percutantest nach MORO, einen Konjunktivaltest nach CALMETTE, eine Modifikation von KOCH's Subcutantest nach HAMBURGER, einen Intracutantest nach MENDEL-MANTOUX und zahlreiche andere Varianten.

Jeder Test für sich erweckte den Anschein, bestimmte Vorteile gegenüber dem anderen zu haben.

Die noch heute wichtigsten Testmethoden sind nach SCHMIDT (75):

1. Die Cutanprobe nach v. Pirquet, bei der eine Skarifizierung der Haut mit einem Spezialbohrer erfolgt, oder nach PETRUSCHKY durch Ritzen der Haut mit einer Injektionskanüle, Impffeder oder Impfmesserchen und Beschickung mit Alttuberkulin.

Beide Testvarianten werden aber praktisch bei uns nicht mehr durchgeführt, da beide Methoden nicht sehr exakt sind und darüber hinaus auch sehr schmerzhaft sein können.

2. Die Percutanprobe, die von MORO 1908 eingeführt wurde.

Hierbei wird ein 2 - 3 mm langes Salbenstück mit etwa 10maliger Kreisbewegung kräftig in die Brusthaut eingerieben.

Sie ist die einfachste und billigste Methode und reicht bei Klein- und Schulkindern im allgemeinen aus.

Heute wird häufig die verstärkte Tuberkulinsalbe S nach SPIESS verwendet. Diese ist etwa 10mal stärker als die Hamburger forte Salbe. Auch weist sie eine bessere Hautaffinität als letztere auf.

3. Die epicutane Pflasterprobe wurde ebenfalls schon 1908

von MORO eingeführt. Sie wurde von ihm selbst aber bald wieder aufgegeben, da bei der damaligen Qualität der Pflaster keine ausreichende Haftung an der Haut gewährleistet war, und es häufig zu störenden Pflasterreaktionen kam.

HOLM und MUTSCHLER führten sie später mit verbessertem Material wieder neu ein. VOLLMER modifizierte sie zum

Patch-Test.

Der "Patch-Test" wird heute meist zusammen mit der Moro-Einreibung aus Sicherheitsgründen angewendet, da die Pflasterprobe bei schwach-positiven Patienten empfindlicher ist, die Moro-Probe ohne Pflaster dagegen sicherer bei hautempfindlichen Kindern.

4. Eine Neueinführung sind die sg. Stempelteste nach der Multipunkturmethode. Man unterscheidet 4 Typen:

- a) den Tine-Test mit Alttuberkulin (5 TE AT)
- b) den PPD Tine-Test (5 TE gereinigtes Tuberkulin)
- c) den Tubergen-Test (10 TE gereinigtes Tuberkulin)
- d) den Heaf-Test (Tuberkulin in Lösung)

Es handelt sich bei diesen Testen im Prinzip um die gleiche Methode mit nur geringen Variationen.

Das Tuberkulin wird mittels 4 Stacheln in die Haut (intra-dermal) eingedrückt.

Beim Tine-Test nach ROSENTHAL und beim Tubergen-Test haftet das Tuberkulin bereits in getrocknetem Zustand an den Stacheln. Beim Heaf-Test müssen die Stacheln jeweils vor der Anwendung in flüssiges Tuberkulin eingetaucht werden.

Der heute gebräuchliche Tine-Test mit verbessertem und stabilisiertem Alttuberkulin ist zwei Jahre haltbar, der PPD-Tine-Test dagegen etwa nur neun Monate.

Die Stempeltests erfüllen nach Aussage vieler Autoren am

besten die Anforderungen in bezug auf einfache und rasche Handhabung.

Mit ihm ist mit geringstem Zeitaufwand eine brauchbare Treffsicherheit zu erreichen.

5. Als die zuverlässigste und exakteste Tuberkulintestung gilt immer noch die Intracutanprobe nach MENDEL-MANTOUX aus dem Jahre 1908.

Nur nach dieser Methode läßt sich exakt eine genau bemessene Tuberkulinmenge in die Haut einbringen.

Praktisch hat sich jedoch diese Methode nur für den klinischen Gebrauch und zur Anwendung bei Erwachsenen durchgesetzt.

Früher wurde mit Alttuberkulin in Verdünnungen von 1 : 10 000, 1 : 1000, 1 : 100 und 1 : 10 gearbeitet.

Heute verwendet man meist gereinigtes Tuberkulin (GT Hoechst) in Konzentrationen von 1, 10, 100 und mehr Tuberkulineinheiten oder PPD wie RT 23 (Kopenhagen) mit 2 TE, sowie gereinigte Sensitine von atypischen Mycobacterien, da auf Alttuberkulin häufig, insbesondere bei höheren Konzentrationen, unspezifische Reaktionen auftreten.

Dieser Test sei nach Auffassung vieler Autoren in der Praxis und für Reihentestungen zu umständlich und zu zeitraubend. Auch für Kleinkinder solle dieser Test nicht geeignet

sein, da bei ihnen oft diffuse Hautbänderungen auftreten, die eine Auswertung des Tests erschweren.

Nach Änderung des Bundes-Heilungsgesetzes vom 2.5.75 ist die intracutane Reinstuberkulin-Testung im Gegensatz zur früheren Allgemeinuntersuchung nur noch duldsungspflichtig.

2. DER SIMULTANTEST ALS DIAGNOSTISCHES HILFSMITTEL

Die Situation der Tuberkuloseepidemie in Europa war zur Zeit Pirquets gegenüber heute bedeutend schlechter:

Eine positive Tuberkulinreaktion bedeutete praktisch immer, daß die betreffende Person mit *M. tuberculosis* oder *M. bovis* infiziert wurde, d.h. nach heutiger Auffassung, daß sie die potentielle Möglichkeit einer späteren Tuberkulose in sich hat oder aber schon erkrankt ist. (49)

Die Indexpkriterien für Tuberkulose waren also unter den damaligen Umständen praktisch gut.

Zwar waren schon zur Jahrhundertwende atypische Mykobakterien bekannt, ihre epidemiologische und pathogene Bedeutung rückten erst im letzten Jahrzehnt in den Vordergrund, als die Eradikation der Tuberkulose ein erreichbares Ziel wurde (17).

Zu Beginn der Tuberkulinära hielten viele Autoren die Tuberkulinprobe für streng spezifisch. Diese Annahme wurde dadurch gestützt, daß bei den meisten veröffentlichten

Fällen einer Geflügeltuberkulose beim Menschen positive Reaktionen auf "Geflügeltuberkulin", selbst bei sehr hohen Verdünnungen, gefunden wurden, wogegen die Prüfungen mit humanem Tuberkulin negativ verliefen.

LOEWENSTEIN (46) hielt das Geflügeltuberkulin noch für absolut spezifisch, um eine Geflügeltuberkulose aus der Tuberkulintestung diagnostizieren zu können. Er hatte nämlich 70 Patienten der Wiener Lupusheilstätte mit Geflügeltuberkulin getestet, konnte aber in keinem einzigen Fall eine positive Reaktion beobachten, während die gleichzeitigen, mit Alttuberkulin angestellten Testungen stets positiv ausfielen.

Für diese Annahme sprachen auch die Versuche von KRAUS und VOLK (39). Sie infizierten Meerschweinchen mit Geflügeltuberkulose und testeten simultan mit Alttuberkulin und Geflügeltuberkulin.

Die mit *Mycobacterium avium* infizierten Tiere reagierten nur auf aviäres Tuberkulin. Dagegen reagierten mit *M. tuberculosis* infizierte Tiere nur auf Alttuberkulin.

GASUL (21) unterzog 110 Kinder, die alle an einer Hilus- oder einer anderen Form der Lungentuberkulose erkrankt waren, einer Testung mit humanem, bovinem und aviärem Tuberkulin. Alle Kinder reagierten positiv auf "humanes" und "bovines" Tuberkulin. Mit aviärem Tuberkulin dagegen konnte keine einzige positive Reaktion erzielt werden.

Zu gleichen Ergebnissen kam POLLITZER (69) bei 100 Fällen von Lungentuberkulose. Auch hier konnte kein positiver Ausfall auf aviäres Tuberkulin erzielt werden.

Andere Autoren dagegen fanden auch starke Reaktionen auf aviäres Tuberkulin, obwohl kein Hinweis auf eine aviäre Tuberkuloseerkrankung vorlag.

So führte VORMANN (85) an 32 Kindern mit Nierentuberkulose vergleichende Testungen mit aviärem und humanem Tuberkulin durch. In zwei Fällen zeigte sich eine starke Reaktion auf das aviäre Tuberkulin. Der Tierversuch aber erbrachte nur Erkrankungen durch *M.tuberculosis*.

WELTI (87) untersuchte 61 Kranke mit Nierentuberkulose. Die humanen Tuberkulinreaktionen waren hier durchweg stärker als die aviären. In zwei Fällen fand sich jedoch bei den Typenbestimmungen *M.avium*.

REMETE (71) fand ähnliche Ergebnisse bei 42 Testpersonen.

DIETL (12) fiel auf, daß entgegen den Angaben LOEWENSTEIN's eine größere Anzahl von Kindern, die auf KOCH's Alttuberkulin reagierten, auch auf Geflügeltuberkulin positive Reaktionen zeigten.

Dieser Gegensatz der Befunde war auffallend und veranlaßte DIETL und KOSZIER (12), an 128 Kindern eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen mit humanem Tuberkulin und Sensitinen, die aus verschiedenen Stämmen von Geflügeltuberkel-

bazillen hergestellt worden waren, vorzunehmen.

Von den 128 Kindern waren 110 auf humanes Tuberkulin positiv und 18 negativ. 83 der 110 human-positiven Kinder reagierten auch auf aviäres Tuberkulin.

Von den 18 Kindern, die auf 1 mg Alttuberkulin negativ reagiert hatten, zeigten zwei eine, wenn auch schwache, so doch als positiv zu bezeichnende cutane Reaktion auf das Sensitin von *M.avium*.

Für eine aviäre Infektion lag nicht der geringste Anhaltspunkt vor; auch bei jenen Kindern nicht, die auf humanes Tuberkulin negativ und auf das Geflügeltuberkulin positiv reagierten.

Skeptisch stimmten auch die Untersuchungen von SJÖBERG (81), der 100 Lungentuberkulosepatienten gleichzeitig mit Alttuberkulin und Geflügeltuberkulin testete. Dabei zeigte sich, daß bereits bei Verdünnungen von 1 : 1000 11 % der Personen auf aviäres Tuberkulin positiv reagierten. Bei einer Verdünnung des Tuberkulins von 1 : 100 betrug der Anteil der positiven Reaktionen bereits 93 %.

SCHLIESSER (74) konnte diese Beobachtungen im Tierexperiment bei künstlich mit *Mycobacterium bovis* infizierten Meer-schweinchen nachvollziehen. Er testete mit Tuberkulinen von *M.bovis*, *M.avium* und Paratuberkulose. Bei starken Konzentrationen der Tuberkuline fielen in allen drei Testungen die Reaktionen positiv aus, wenn auch mit dem homologen

Tuberkulin eine quantitativ stärkere Reaktion zu erzielen war.

Nur bei höheren Verdünnungen fiel die Reaktion allein auf das homologe Tuberkulin positiv aus.

Analog verliefen auch die Experimente mit den Tieren, die mit aviären Tuberkelbakterien und mit Paratuberkulose infiziert waren.

B. LANGE und E. LANGE fanden bei vergleichenden Testen nach der Methode Mendel-Mantoux mit Alttuberkulin und Tuberkulinen aus säurefesten Saprophyten annähernd gleiche positive Reaktionen auf beide Tuberkuline bei annähernd gleich starken Konzentrationen.

FENGER, MARIETTE, HUTCHINSON und QUELLETE (15) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

SCHRÖDER (75) führte 1958 in Leipzig an 135 tuberkulösen Patienten vergleichende Untersuchungen mit gereinigten humanen, bovinen und aviären Tuberkulinen durch. Auf 10^{-7} gr gereinigtes Humantuberkulin reagierten bereits 81,7 % der Versuchspersonen positiv. Weitere 16,7 % wiesen eine positive Reaktion bei 10^{-6} gr auf und 1,6 % bei 10^{-5} gr.

Bemerkenswert ist vor allem das Ergebnis der Testung mit Sensitin von M.avium.

Bei 10^{-7} gr reagierten bereits 10 % der Patienten positiv. Bei 10^{-6} gr wies knapp die Hälfte aller Versuchspersonen

positive Ergebnisse auf. Die Testung mit 10^{-3} gr zeigte lediglich bei 1,6 % der Patienten keinerlei Reaktion.

In der quantitativen Beurteilung der Tests fanden sich die stärkeren Reaktionen bei den gereinigten Humantuberkulinen, die im arithmetischen Mittel, bezogen auf 120 Versuchspersonen, eine durchschnittliche Größe von 10,13 mm hatten, wogegen die Geflügeltuberkulinreaktionen nur durchschnittlich 8,29 mm groß waren.

9. ZUM PROBLEM DER UNSPEZIFISCHEN ALLERGIE UND DER KREUZREAKTION

In der Tiermedizin war bereits seit langem bekannt, daß eine Infektion mit atypischen Mykobakterien eine positive Reaktion auf humanes Tuberkulin verursachen konnte. Den Veterinären war aufgefallen, daß Rinder, welche wegen positiver Tuberkulinreaktionen geschlachtet wurden, bei der pathologischen Sektion keine Krankheitszeichen aufwiesen (84). In den frühen 30iger-Jahren begannen systematische Untersuchungen, um die Ursache für diese nicht spezifische Tuberkulinsensibilität herauszufinden (67).

Ganz natürlich wandte sich die Aufmerksamkeit auf Infektionen durch sg. atypische Mykobakterien. Da in den meisten landwirtschaftlichen Betrieben bei den Hühnerbeständen die Geflügeltuberkulose vorherrschte, begann man, die Rinderbestände systematisch mit aviären und bovinen Tuberkulinen durchzutesten (70).

Bei Tieren, die nur geringere Reaktionen auf aviäres Tuberkulin als auf bovines zeigten, fanden sich gewöhnlich die histologischen und bakteriologischen Beweise einer Rindertuberkulose. Nur gelegentlich konnte aus intestinalen Lymphknoten *M. avium* gezüchtet werden.

Die Tierärzte wußten, daß die Tuberkulinsensitivität beim Rind und bei anderen Tieren durch eine Reihe von Mykobakterien hervorgerufen wurde, von denen einige pathogen und andere dagegen harmlos waren. Sie wußten auch, daß das homologe Tuberkulin gewöhnlich größere Reaktionen hervorrief als das heterologe.

Der Tuberkulintest wurde nun benützt, das sensibilisierte Tier zunächst auszusondern. Ein Vergleichstest war jedoch noch notwendig, um die Ursache der Tuberkulinempfindlichkeit aufzudecken.

Bis in die 50iger-Jahre hinein wurde die Tuberkulinreaktion beim Menschen im allgemeinen als das Zeichen einer spezifischen Reaktion mit einem virulenten Tuberkelbakterium angesehen, und es wurde mit Nachdruck darauf hingearbeitet, die "Tuberkulinreaktionen" um jeden Preis ausfindig zu machen.

So wurden Dosen 100 oder 250 Einheiten, ja sogar 1000 Einheiten entsprechend in Testreihen gebraucht, um auch die allerletzten "Positiven" herauszufinden.

Obwohl die Spezifität der Reaktion bei solch starken Dosen lange schon in Frage gestellt wurde, verspürte man wenig

Neigung, beim Menschen, so wie bereits früher beim Rind, falsch positive Reaktionen herauszufinden.

Studien von BATES, BUSH, EDWARDS (56) und PALMER (3) erbrachten, daß die meisten Personen, die mit dem *Mycobacterium tuberculosis* infiziert waren, sehr stark auf eine relativ schwache Dosis von humanem Tuberkulin reagierten und daß die schwache Reaktion, die man bei Anwendung starker Dosen erzielen kann, nicht spezifisch für eine virulente Tuberkuloseinfektion ist. In den Tests konnte die geringe Tuberkulinempfindlichkeit selbst auf hohe Dosen beim Menschen als Gegenstück der nicht spezifischen Sensitivität beim Rind betrachtet werden.

Den tierexperimentellen Beweis führten PALMER, EDWARDS, HOPWOOD und EDWARDS (64). Sie infizierten eine Anzahl Meerschweinchen mit virulenten Tuberkelbakterien, eine andere Gruppe mit nicht photochromogenen Mykobakterien vom Battey-Typ, eine weitere Kontrollgruppe wurde nicht infiziert.

Es zeigte sich nun beim Simultantest mit gereinigtem Tuberkulin aus *Mycobacterium tuberculosis* (PPD-S) und gereinigtem Tuberkulin aus Battey (PPD-B), daß Kreuzreaktionen bei beiden Infektionsarten vorkommen, wobei das homologe Antigen gewöhnlich größere Reaktionen als das heterologe bewirkte.

Anfang der 50iger-Jahre unternahm die WHO (88) in mehreren Teilen von Indien Massentestungen an über 3000 Personen mit humanem und aviärem Tuberkulin. Die Dosen entsprachen

1, 10 und 100 TE. Zusätzlich wurden noch 6000 Menschen getestet, allerdings nur mit verschiedenen Stärken des humanen Tuberkulin. Die Ergebnisse der Vergleichstestungen mit dem humanen und aviären Tuberkulin ergaben, daß die Tuberkulinempfindlichkeit des Testkollektivs durch verschiedene sensibilisierende Kräfte hervorgerufen sein mußte. Eine, die eine hohe Empfindlichkeit für Tuberkulin hervorruft, zeigt sich mehr durch die Testung mit humanem als mit aviärem Tuberkulin; die andere, die nur einen niedrigen Sensibilisierungsgrad hervorruft, stellt sich deutlicher durch das aviäre Tuberkulin dar.

Die Testgruppe mit der hohen Sensibilität, das sind jene Personen, die bereits auf geringe Dosen reagierten, kann zweifellos als spezifisch sensibilisiert betrachtet werden, und zwar von der Art, welche durch eine Infektion von virulenten Tuberkulosebakterien, Typus humanus, hervorgerufen wird.

Die andere Patientengruppe dagegen, welche nur auf eine Testung mit Tuberkulinstärken von 100 und mehr positive Reaktionen gezeigt hatte, war zweifellos durch einen anderen Mykobakterienstamm als *M.tuberculosis* sensibilisiert worden. Obwohl die genaue Identität dieser unspezifischen Sensibilisierer nicht bekannt war, so schienen seine antigenen Eigenschaften doch näher mit dem aviären als mit dem humanem Tuberkulin zu korrespondieren.

GRZYBOWSKI (24) unterstrich die Bedeutung von Kreuzreaktionen

zwischen Humantuberkulin und Sensitinen von atypischen Mykobakterien.

In Ontario und Vancouver testete er 3620 Patienten mit Antigenen vom Human- und Battey-Typ.

Fast die Hälfte aller getesteten Personen reagierte auf eines oder beide Antigene. Als echte Tuberkulinreaktionen erwiesen sich 82 % des Testkollektivs, wobei einige keine Kreuzreaktionen auf Battey-Sensitin zeigten, andere wiederum eine kleine Kreuzreaktion aufwiesen.

GRZYBOWSKY konnte nun zeigen, daß von jenen Personen, die auf Humantuberkulin mit Indurationsdurchmessern von 5 - 9 mm reagierten, ein Viertel der Reaktionen auf Infektionen mit atypischem Mykobakterium zurückzuführen war. Weiters betont er, daß eine schwache Reaktion eine Tuberkulose jedoch nicht ausschließt und andererseits atypische Infektionen auch manchmal eine stärkere Reaktion auf "Humantuberkulin" zeigen können. Auch Mycobacterium avium oder balnei können auf Humantuberkulin Kreuzreaktionen hervorrufen.

Am häufigsten treten solche Kreuzreaktionen in Zonen von allgemein gemäßigter oder warmer Temperatur, hoher Luftfeuchtigkeit und niedriger Höhe auf.

So entwickelten Kinder mit positiver Tuberkulinreaktion zu 10 - 25 % ihre Humantuberkulinsensibilität aus einer atypischen Infektion als Zeichen einer Kreuzreaktion heraus.

10. EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN MIT HILFE VON TUBERKULIN- SIMULTANTESTEN

Im Jahre 1957 unterzog BLEIKER (7) 629 vorher nicht BCG geimpfte Kinder im Alter von 5 - 15 Jahren auf der holländischen Insel Noord Beveland, wo gehäuft Hühnertuberkulose vorkam, einer simultanen Tuberkulintestung. Es wurde humanes PPD-RT 23 und aviäres PPD-RS 10 in einer Konzentration von 0,02 mikrogramm/ml entsprechend 1 TE intracutan injiziert. Es zeigte sich, daß 6,4 % mit einer wenigstens 6 mm großen Induration auf das aviäre Tuberkulin und nur 1,7 % in gleicher Weise auf das humane Tuberkulin reagierten.

Unter den 75 Kindern, die mit einer 6 mm oder größeren Induration auf wenigstens eines der beiden Tuberkuline reagierten, zeigten 85,5 % eine größere Reaktion auf aviäres PPD-RS 10 als auf humanes PPD-RT 23.

Somit war der Prozentsatz der auf das aviäre Tuberkulin Reagierenden etwa dreimal höher als jener, die auf das humane Tuberkulin reagierten. Von 16 weiteren Kindern, die mit 6 mm oder mehr auf PPD-RT 23 reagierten, hatten sieben eine noch größere Reaktion auf das aviäre als auf das humane Tuberkulin.

BLEIKER zog daraus den Schluß, daß außer den Kindern, die nur auf PPD-RT 23 reagierten, auch 44 % der Reaktionen auf PPD-RT 23 nicht auf Infektionen mit humanem, sondern mit aviärem oder nahe verwandtem Mykobakterium zurückzuführen waren.

Etwa umgekehrte Verhältnisse fand BLEIKER (65) bei einem ähnlichen Test in der Stadt Delft, wo die Geflügeltuberkulose weit weniger verbreitet ist als auf Noord Beveland. Hier testete er 722 nicht BCG geimpfte Kinder im Alter von 6 - 15 Jahren.

Hier hatten nur 30 % der Kinder eine größere Hautreaktion auf aviäres Tuberkulin. Demnach wurde angenommen, daß in Delft die Infektionen vom humanen Typ häufiger als vom aviären waren.

ERPECUN und BLEIKER (9) berichteten über eine Tuberkulinreaktion in Surinam in der niederländischen Kolonie Guayana an der Nordküste Südamerikas.

Der Test wurde mit 5 TE PPD-RT 23 und 1 TE aviäres Tuberkulin an 1318 nicht BCG geimpften Schulkindern im Alter von 4 - 14 Jahren durchgeführt.

19,1 % der Kinder reagierten mit einer wenigstens 6 mm großen Induration auf das humane und ein wesentlich höherer Prozentsatz, nämlich 30,5 %, auf das aviäre Tuberkulin.

Bei 7,3 % waren die aviären Indurationen wenigstens 7 mm größer als die humanen. Für PPD-RT 23 ergab die Verteilungsfrequenz der Indurationsdurchmesser ein Histogramm, welches sich als eine unimodale Kurve darstellte. Dieses Fehlen einer charakteristischen Depression im Bereich von 4 - 12 mm wurde als Zeichen für das Vorkommen unspezifischer Reaktionen gewertet.

Die Reihe der Tuberkulintests wurde von BLEIKER (8) 1963 an

der Côte-d'Or (Frankreich) an 2118 Schülern im Alter von 6 - 18 Jahren fortgesetzt. Der Tuberkulinindex auf Human-tuberkulin betrug hierbei 9,4 %, während der Prozentsatz der Kinder, die auf aviäres Tuberkulin mit einem mindestens 5 mm größeren Indurationsdurchmesser reagierten, inklusive derer, die überhaupt nicht auf Humantuberkulin reagierten, 1,7 % betrug.

Bei einer erneuten Testung in Delft betrugen die Tuberkulin-indices für humanes PPD-RT 23 1,4 % und für PPD-RS 10 7,8 % von 3383 Untersuchungen.

In Côte-d'Or verliefen die Histogramme der Reaktionsdurch-messer auf PPD-RT 23 bimodal und wiesen im Bereich von 6 - 7 mm ein Tal auf. Hier vermutete BLEIKER die Grenze zwischen infiziert und nicht infiziert.

In Delftdagegen zeigte das Histogramm einen unimodalen Ver-lauf. Nach seiner Meinung zeigte nur ein Teil der Reagenten mit Indurationen zwischen 0 und 10 mm eine unspezifische Empfindlichkeit an.

Das RESEARCH COMMITTEE of the BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION (72) führte in sechs englischen und wallisischen Distrikten eine Testung mit humanem und aviärem Tuberkulin bei Kindern im Alter von 5 - 18 Jahren durch.

Hier zeigte sich ein starkes Dominieren der Sensibilität auf aviäres Tuberkulin, vor allem im Spätsommer, während in den Städten die Sensibilität auf Humantuberkulin vorherrschte.

Während der Überwachungszeit zeigte sich jedoch, daß die Empfindlichkeit in den Städten abnahm und in den ländlichen Gebieten anstieg.

Die Autoren betrachteten jedoch die meist schwachen Reaktionen auf Humantuberkulin bei der Landbevölkerung nur als Kreuzreaktion auf ein aviäres Antigen.

In einer weiteren Studie (73) zeigte sich, daß es in bestimmten Schulen eines jeden Bezirks zu einem Ansteigen der humanen und aviären Reaktionen kam, während an anderen Schulen des gleichen Distrikts die Veränderungen geringer waren.

Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß die Tuberkulinempfindlichkeit von den Schülern in unmittelbarer Umgebung der Schulen erworben wurde.

Von 4114 der eingangs getesteten 4580 Kinder wurden ihre bisherigen Aufenthaltsorte genau erforscht. 914 hatten immer im gleichen Bezirk, in dem sie auch geboren waren, gelebt, während 3199 nur einen Teil ihres bisherigen Lebens in dem Testgebiet verbracht hatten.

Die Gruppe der in das Testgebiet Zugezogenen umfaßte meist ältere Kinder, bei denen die durchschnittliche Größe der aviären und humanen Reaktion geringer ausfiel als bei den Einheimischen.

In beiden Gruppen jedoch nahmen die humanen und aviären

Reaktionen mit zunehmendem Alter an Größe zu. Auch fielen die Reaktionen auf aviäres Tuberkulin größer aus als auf humanes. Bei den hier geborenen Kindern waren in allen Altersgruppen jeweils die größten Reaktionen zu verzeichnen.

Bei den zugezogenen Kindern ergab sich in der 9monatigen Überwachungszeit ein geringer Reaktionsanstieg.

Die einheimischen Kinder wiesen in jeder Altersstufe eine ähnliche Anzahl von humanen und aviären Reaktionen auf, wogegen die Zuzügler mit zunehmendem Alter schwächere Reaktionsgrößen auf beide Tuberkuline zeigten.

Diese verschiedenen Verhaltensweisen wurden von den Autoren als das Ergebnis der unterschiedlichen Lebensumgebung der zwei Gruppen vor und während der Überwachungszeit interpretiert.

Darüber hinaus wurden eine Gruppe von 135, welche eine Sensibilität auf eines oder auf beide Tuberkuline erworben hatte, und eine Vergleichsgruppe, die keine Sensibilität auf Tuberkulin besaß, über einen Zeitraum von zwei Jahren genauestens nach den Anzeichen einer Tuberkulose oder einer anderen Erkrankung der Lungen, der Lymphknoten und der Haut untersucht. Es fand sich bei beiden Gruppen keine Erkrankung.

Überwacht wurden auch bei beiden Gruppen die Lebensgewohnheiten, die häusliche Umgebung, die erwachsenen und kindlichen Kontaktpersonen, welche an einer Tuberkulose erkrankt

waren oder eine positive Tuberkulinreaktion hatten, die Beziehung der Kinder zu Haustieren und Vögeln, ihre Bade-
gewohnheiten, sowie die im Haushalt der Kinder verwendete Milch.

Außerdem wurden Sputumproben, Rachenabstriche von den Kindern und Kontaktpersonen gemacht und Milchproben auf Mykobakterien untersucht.

Aus diesen Proben konnten fünf Stämme von atypischen Mykobakterien isoliert werden.

Aus all diesen Ergebnissen schloß man, daß die Tuberkulinsensibilität der Kinder nicht allein durch eine Tuberkuloseinfektion hervorgerufen wurde. Es gab nämlich nicht den geringsten Hinweis für eine Infektion, da die gefundenen Mykobakterien nicht von den Kindern selbst isoliert werden konnten. Auch gab es keinen Hinweis auf eine Infektionsquelle, allerdings wurden nicht alle Möglichkeiten ausgeforscht.

Auch zeigte sich, daß die erworbene Tuberkulinsensibilität nur zeitweilig anhielt und dazu neigte, sich ganz zu verlieren oder über eine Periode von zwei Jahren sich weitgehend zu verringern.

ABRAHAMS und HARLAND (1) testeten in Brisbane simultan mit aviärem und humanem PPD 1012 nicht BCG geimpfte Schulkinder. Sie fanden ein solches Überwiegen der aviären Reaktionen, daß sie die von humanem Tuberkulin hervorgerufenen Reaktionen ebenfalls als Kreuzreaktionen einer Infektion mit

antigenetisch dem M.avium verwandten Organismen, wahrscheinlich einem Battey-Stamm der III. Gruppe zugehörig, betrachteten.

Eine weitere Gruppe von 53 BCG geimpften Kindern wies ebenfalls ein starkes Überwiegen der aviären Reaktionen auf, wenngleich sich dies nicht so deutlich darstellte wie bei der nicht geimpften Gruppe.

Zu anderen Ergebnissen kamen LOOS und SZABO (50) bei ihren Untersuchungen im Komitat Nyiregyhaza (Ungarn) an 170 Kindern zwischen 2 und 16 Jahren und 155 in der Landwirtschaft beschäftigten Lungenkranken über 60 Jahre. Die eine Hälfte der Kinder bestand aus klinisch bewiesenen Tuberkulosepatienten und BCG geimpften gesunden Kindern mit abszedierenden od.verkalkten regionalen Lymphknoten. Die zweite Hälfte umfaßte eine gemischte Gruppe von 88 Kindern. Die meisten lebten in landwirtschaftlichen Einzelhöfen und zeigten auf ihre BCG-Impfung keine Lymphknotenbeteiligung. Zur Gruppe gehörten auch Kinder, auf deren Gehöften tuberkulöse Hühner gefunden wurden, und Kinder mit unspezifischen Lungenerkrankungen. Bei den Erwachsenen handelte es sich um Patienten verschiedener Lungenheilstätten des Komitats.

Die Testung erfolgte mit 1 TE PPD-RT 23, 5 TE PPD-RS 10 (avium) und weiteren Sensitinen von atypischen Mykobakterien der Stärke 5 TE simultan intracutan nach Mendel-Mantoux.

Die Autoren fanden, daß sowohl die Kinder als auch die Erwachsenen auf Humantuberkulin intensiver als auf die "atypi-

schen Sensitine einschließlich PPD avium (RS 10) reagierten. Zu einem kleinen Prozentsatz fand sich auch eine größere Induration auf eines der Sensitine.

So hatten vier Kinder eine mindestens 5 mm größere aviäre Reaktion als auf Humantuberkulin. Bei den Erwachsenen reagierten nur zwei Patienten auf aviäres Tuberkulin stärker. Die Verfasser vermuteten unter letzteren die durch M. avium Sensibilisierten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam SIMEONOV (72) bei seinen Testungen in Jugoslawien. Bereits 1964 hatte er im Rahmen einer anderen Untersuchung an BCG geimpften Personen Simultantestungen mit RT 23 und RS 10 vorgenommen. Es zeigte sich hierbei, daß einige Probanden stärker auf das aviäre als auf das humane Sensitin reagierten.

Diese Ergebnisse veranlaßten ihn (73) zu einer erneuten Testung an 101 nicht BCG geimpften Schülern und weiteren 100 geimpften Kindern. Alle besuchten eine Grundschule in der Nähe von Sarajewo. Die Testungen erfolgten mit 1 TE humanem Tuberkulin RT 23 und 5 TE aviärem RS 10. Diejenigen Kinder, die nur Indurationen von 0 - 4 mm hervorbrachten, wurden erneut mit 10 TE RT 23 und 50 TE RS 10 nachgetestet.

57 von den 151 Untersuchten, die auf beide Tuberkuline mit Indurationen von 5 mm und mehr reagierten, zeigten größere Reaktion auf aviäres als auf humanes Sensitin. 12 von ihnen erbrachten signifikant größere Reaktionen auf RS 10 als auf

RT 23. Es zeigte sich aber an der Verteilung des Histogramms kein Anhaltspunkt für ein Überwiegen der nicht spezifischen, d.h. der aviären oder aviumähnlichen Sensitivität.

Auch die Verteilung der Reaktionen in den Histogrammen ergab keine Anzeichen für das Vorherrschen von nichtspezifischer, d.h. von aviärer oder aviumähnlicher Sensibilität.

So erscheint es unwahrscheinlich, daß eine aviäre oder aviumähnliche Infektion die gewöhnliche Ursache der Tuberkulinüberempfindlichkeit in der untersuchten Gegend ist, wie sie in anderen Ländern vorgefunden wurde.

SIMEONOV schloß aus den wenigen Fällen von höherer Sensibilität auf aviäres als auf humanes Tuberkulin auf wirkliche Infektionen mit *M.avium*. Aber wegen der großen Unsicherheiten eines Tuberkulintests erschien es ihm nicht geraten, aus der Differenz der Reaktionsgrößen Rückschlüsse auf die Spezifität der individuellen Sensitivität zu ziehen.

Weitere Kenntnisse über das Vorkommen der spezifischen und nicht spezifischen Tuberkulinhautempfindlichkeit bei Schulkindern in Europa erbrachte eine Studie der Internationalen Union zur Bekämpfung der Tuberkulose und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (10).

In zehn europäischen Staaten wurden Tuberkulinproben mit aviärem und humanem Tuberkulin bei insgesamt 40 000 Schülern im Alter von 6 - 12 Jahren durchgeführt. Das Verfahren war durchweg gleichartig, einschließlich der verwendeten

Spritzen, Nadeln, Tuberkuline und Karteikarten.

Es konnte festgestellt werden, daß bei nicht BCG geimpften Kindern in Großbritannien, den Niederlanden, Spanien und Portugal eine nicht spezifische Hautallergie vorkommt.

In den Ländern mit hohem Prozentsatz an BCG geimpften Kindern, wie Frankreich, Jugoslawien, Tschechoslowakei und Polen konnte deswegen keine Aussage über das Vorkommen dieser Hauptempfindlichkeit gemacht werden.

11. DIE AVIÄRE DURCHSEUCHUNG DER BUNDESREPUBLIK

Bis vor einigen Jahren fehlten uns die Ergebnisse größerer Simultantuberkulintestungen von bestimmten Bevölkerungsteilen eines Gebietes.

Meist wurden die Testungen nur an stationären Patienten allgemeiner Krankenhäuser oder Lungenheilstätten durchgeführt.

So testeten LANGE, STRÖDER und FREERKSEN(42) 300 Kinder der Universitätskinderklinik Würzburg, die hier primär nicht wegen einer tuberkulösen Erkrankung zur stationären Aufnahme gekommen waren, mit Tuberkulinen von *M.tuberculosis*, *M.avium*, *M.kansasii* und *M.balnei*.

Es zeigte sich, daß 2,7 % dieser Probanden ausschließlich auf Tuberkulin aus *M.avium* reagierten. Die Autoren schlossen mit Hilfe statistischer Berechnungen auf eine mögliche Sen-

sibilisierung der Kinder in der näheren und weiteren Umgebung Würzburgs, die zwischen 0,6 und 6,8 % lag.

Isolierte Hautreaktionen mit GT human wurden nur in 1 % der Fälle beobachtet. Kreuzreaktionen zwischen GT human und den Tuberkulinen anderer Mykobakterien traten in 23 % der Fälle auf.

Ganz anders dagegen waren die Ergebnisse der Simultantestungen, die von SIMON (78) mit PPD Präparaten von M.tuberculosis und M.avium des Statens Serum Instituts Kopenhagen an kindlichen Heilstättenpatienten in Schleswig-Holstein durchgeführt wurden.

117 Kinder reagierten auf je 1 E humanes Tuberkulin stärker als auf Sensitin von M.avium.

Einen stärkeren Ausfall auf "aviäres" Sensitin hatten zwei Patienten mit einer bakteriologisch nachgewiesenen aviären Infektion. Bei 111 weiteren, an Tuberkulose erkrankten Kindern war die humane Tuberkulinprobe stärker als diejenige auf "aviäres" Sensitin. In 28 % ergab sich auf "aviäres" Sensitin überhaupt keine Reaktion.

Der Durchschnitt der Hautindurationen mit humanem Tuberkulin betrug 18,5 mm $\pm$ 5,9, der mit Geflügeltuberkulin 6,7 mm $\pm$ 5,4. Beide Mittelwerte waren signifikant verschieden.

Auch weitere Testungen mit PPD Präparaten aus anderen atypischen Mykobakterienarten ergaben ähnliche Bilder.

SIMON interpretierte die Untersuchungen dahingehend, daß durch atypische Mykobakterien hervorgerufene Erkrankungen in Schleswig-Holstein sehr selten vorkommen.

Rückschlüsse auf die Durchseuchung im südwestdeutschen Raum sollte eine Arbeit von SCHUNTER (77) ermöglichen, der über Simultantuberkulintestungen an einem Sanatorium in Baden-Württemberg berichtete.

Hier wurden 664 an Tuberkulose, Pleuritis exsudativa oder Morbus Boeck erkrankte Patienten im Alter zwischen 17 und 70 Jahren mit Humantuberkulin, aviärem Tuberkulin und Battey Sensitin getestet.

Die Untersuchungen wurden jeweils mit 2 TE Humantuberkulin (PPD RT 23), 5 TE aviärem Tuberkulin (PPD avium RS 10) sowie mit 0,1 μ /g Battey Sensitin des Statens Serum Instituts Kopenhagen durchgeführt.

Auch erfolgten Typenbestimmungen bei denjenigen Patienten, bei denen Mykobakterien nachgewiesen wurde.

Es zeigte sich, daß 17,5 % der Patienten auf die angewendete Dosis von 2 TE PPD-S nicht reagierte, während die restlichen 82,5 % eine deutliche Reaktion auf das Humantuberkulin aufwiesen. Bei den negativen Ergebnissen handelte es sich aber durchwegs, bis auf wenige Ausnahmen, um Fälle von Morbus Boeck und Pleuritis exsudativa, die alle auf 10 bzw. 100 TE positiv reagierten.

Auf Battey Sensitin reagierte 36,4 % der Patienten, auf

aviäres Sensitin immerhin 12,5 %. Von den Patienten, die nur auf aviäres Sensitin, bzw. auf aviäres und Battey-Sensitin reagierten, konnten keine Kulturen gewonnen werden und somit keine Typenbestimmungen erfolgen.

Auch bei den anderen Patienten, die außer auf aviäres Tuberkulin auch auf humanes bzw. auf alle drei Antigene reagierten, fanden sich nur die klassischen "Tuberkuloseerreger" ohne Anhalt für eine Beteiligung von atypischen Mykobakterien.

Aus dieser Tatsache zog der Autor den Schluß, daß trotz der relativ hohen Sensibilität für *Mycobacterium avium* von 12,5 % die klinische Manifestation einer aviären Tuberkulose in diesem Gebiet selten zu sein scheint. Für das Ergebnis scheinen wohl gutartige asymptomatische Infektionen mit *M.avium* oder nahe verwandten Erregern zugrunde zu liegen. Der gleiche Schluß wurde auch bei den *M.battey*-Reaktoren gezogen.

Darauf, ob diese hohe Sensibilitätsrate dem Durchseuchungsgrad der Bevölkerung im süddeutschen Raum entspricht, wollte sich SCHUNTER nicht festlegen. Immerhin vermutete er, daß der Durchseuchungsgrad der Bevölkerung mit atypischen Mykobakterien der aviären Gruppe doch relativ hoch liegen müßte.

Eine größere Reihentestung mit aviärem und humanem Tuberkulin nach dem Vorbild von BLEIKER's Untersuchungen führte HECKHAUSEN (2) in Göttingen und im Landkreis Duderstadt durch. Die simultanen Tuberkulintests mit 5 TE PPD Weybridge

und 1 TE PPD RT 23 wurden in Duderstadt an 909 nicht BCG geimpften Schulkindern (422 Jungens und 482 Mädchen) und in Göttingen an 864 ebenfalls nicht geimpften Studenten (587 männlich und 259 weiblich) vorgenommen.

Von den in der Umgebung von Duderstadt getesteten Schulkindern reagierten 11,2 % mit Indurationen von über 6 mm auf aviäres PPD Weybridge; dagegen zeigten nur 7,9 % der Probanden auf humanes PPD RT 23 eine Induration, die größer als 6 mm war.

Auch die angefertigten Histogramme für humanes PPD RT 23 zeigten einen abgeflachten bimodalen Kurvenverlauf, was auf ein gleichzeitiges Vorkommen von Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium avium* hinwies.

■

Die Interpretation der angefertigten Korrelationstabellen von PPD Weybridge und PPD RT 23 führte zu der Annahme, daß die zahlenmäßige Verteilung der Infektionen bei den untersuchten Kindern mit dem Typus *humanus* und *avium* ausgeglichen war.

Bei den untersuchten Studenten reagierten sogar 40,9 % auf aviäres PPD Weybridge und 41,1 % auf humanes PPD RT 23. Dagegen war der durchschnittliche Indurationsdurchmesser der Reaktion auf PPD RT 23 bei den Studenten deutlich kleiner als bei den Schulkindern.

HECKHAUSEN vermutet als Grund dafür, daß bei den Studenten die möglicherweise stattgefundenen Infektionen mit *Myco-*

bacterium tuberculosis länger zurücklagen als die bei den Schulkindern.

Außerdem fiel HECKHAUSEN auf, daß die Tuberkulinindices für beide Tuberkuline bei den im Sommersemester 64 Getesteten deutlich niedriger ausfielen als bei den Testungen im Wintersemester 63/64.

Auch reagierten die Studentinnen seltener auf beide Tuberkuline als ihre männlichen Kommilitonen. Als Gründe dafür sah Heckhausen neben dem Altersunterschied - das Durchschnittsalter der Testpersonen war im WS etwas höher als im SS - auch die rückläufige tuberkulöse Durchseuchung der Studenten und Studentinnen an.

Aufschluß über die Durchseuchung der Bevölkerung in Bayern bot eine Studie des International Tuberculosis Surveillance Centre.

Um Informationen über das Vorkommen der spezifischen und nichtspezifischen Tuberkulinallergien bei Schulkindern in verschiedenen Ländern zu erhalten, wurde unter Leitung der Internationalen Union gegen die Tuberkulose in Kooperation mit der WHO (6) eine koordinierte Tuberkulintestung durchgeführt.

Außer in Bayern wurden in 25 weiteren Ländern Gruppen von Kindern etwa gleichen Alters intracutan und simultan sowohl mit humanem als auch aviärem PPD nach der Methode von Mendel-Mantoux getestet.

Jedes der in allen Ländern verwendeten Tuberkuline wurde aus den gleichen Mykobakterienstämmen hergestellt.

Die Studie in Bayern wurde im Oktober 1973 ausgeführt. Im ganzen wurden 2484 Kinder, die in den Jahren 1958 - 1967 geboren waren, untersucht. Die Impfungen erfolgten jeweils mit 2 TE RT 23 + Tween 80 und mit 2 TE PPD-avium (Weybridge 65) + Tween 80.

Das PPD RT 23 war vom Statens Serum Institut Kopenhagen zur Verfügung gestellt worden. Das PPD-avium stammte aus dem Central Veterinary Laboratory in Weybridge, England.

Die Reaktionen wurden in üblicher Weise nach 72 Stunden abgelesen.

Mit BCG geimpft waren nur 148 der 2484 untersuchten Schulkinder, das entspricht 5,9 %.

Von den übrigen 2336, nicht mit BCG vorgeimpften Kindern reagierten 2,8 % auf 2 TE humanes PPD RT 23 mit über 6 mm großen Indurationen. Die Hälfte davon, nämlich 1,4 %, wies Indurationen auf, die größer als 10 mm waren.

Auf 2 TE PPD-avium reagierten 160 Kinder mit Indurationen über 6 mm Durchmesser, das entspricht etwa 6,8 %. Fast die Hälfte von ihnen, nämlich 3,2 %, zeigte Indurationen von über 10 mm Durchmesser.

Es ergab sich also, daß die Schulkinder fast dreimal häufiger auf aviäres Tuberkulin als auf humanes reagierten.

Die Kurven 1 und 2 geben graphisch die Verteilung der Indurationsdurchmesser für das humane und aviäre Tuberkulin wieder.

Die Tabelle 2 zeigt für die 2336 untersuchten und nicht vorgeimpften Kinder, aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht, die Zahl und Prozentverteilung der Indurationen über 6 mm und über 10 mm.

Hier fällt auf, daß es bei beiden Tuberkulinen mit zunehmendem Alter der Probanden zu einer Häufung der Reaktionen über 6 und 10 mm Durchmesser kommt.

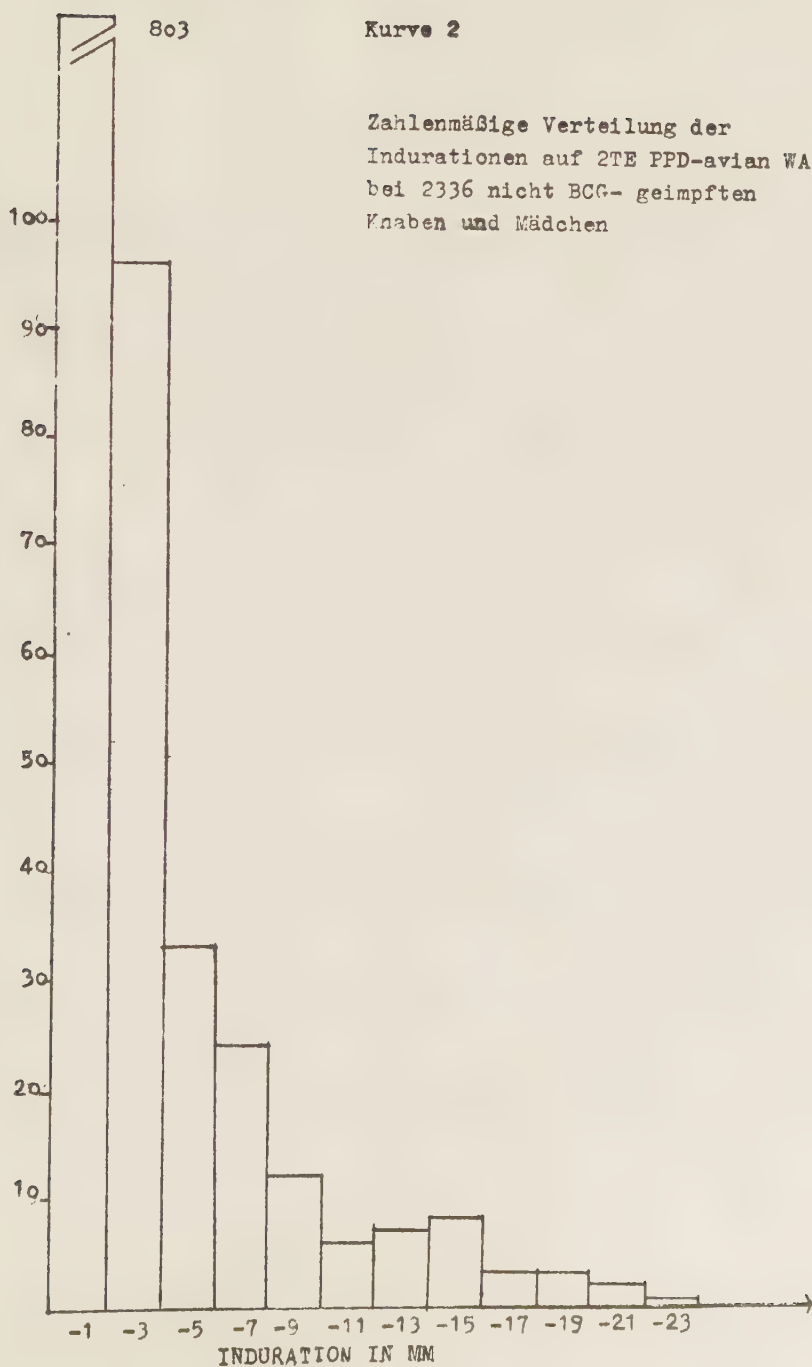
Auch zeigt sich, daß Knaben prozentuell häufiger als Mädchen auf humanes Tuberkulin Indurationen über 6 und 10 mm Durchmesser aufweisen. Bei den Mädchen dagegen kommt es öfter zu den größeren Indurationen auf aviäres Tuberkulin.

Auch die individuelle Gegenüberstellung beider Tuberkuline in einer Korrelationstafel weist auf ein Überwiegen der aviären Sensibilität bei den Schulkindern in den ländlichen Bezirken Bayerns hin (Korrelationstafel 1).

Etwa zur gleichen Zeit unternahm der Schulgesundheitsdienst der Stadt München in Zusammenarbeit mit der Internationalen Union zur Bekämpfung der Tuberkulose (38) in allen Klassen der Volksschulen in den Stadtteilen Hasenberg1 und Fürstenried bei 1855 Schülern einen Simultantuberkulintest.

Die Untersuchungen wurden, analog den Testungen in Ober-





Korrelationstafel 1: Indurationen auf 2 TE PPD-avium WA 65 +
Tween 80 und 2 TE PPD RT 23 + Tween 80
bei 2336 nicht BCG-geimpften Schulkin-
dern in Bayern
2 TE PPD avium WA65 + Tween80

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
0	15	29	15	9	8	6	5	20	22	24	14	5	9	2	4	3	3	4	6	2												1963
1	85	28	16	11	5	4	2		2	1	1																					155
2	33	10	7	6	4	2	2	1	1					1	1	1	1	1														71
3	16	2	5	2	4	2	1	1	2				1	1		1					1	1										40
4	7		1	5	2	2		1					1	1		1																21
5	4	1	2	5		2		1	2		1					1					1											20
6	3				1	1		3	2										1													11
7	2		1					1	1	1		1	1																			8
8	2					2	1		2			1		1																		9
9	1								2		1																					4
10						1								2		2		1			1											7
11		1			1		1																									3
12						1																										1
13														1			1															2
14					1									1																		2
15						1			1					1																		3
16																																
17															1																	1
18																1			1													2
19															1	1			1													3
20												1						1			1	1		1								4
21																					1											1
22																						2										2
23																																1
24																	1															1
25																								1								1
26																																
27																																
28																																
30																																

168219330538383225151451012610105243232.

2336

1682 1933 1305 538 38 32 25 15 14 5 10 12 6 10 10 5 2 4 3 2 3 2.

2336

bayern, mit den gleichen Tuberkulinen der gleichen Potenz vorgenommen. Als positiv wurden Durchmesser von über 6 mm gewertet.

170 Schüler, das sind 9,2 %, waren BCG geimpft.

Von den Geimpften reagierten 18,8 % positiv.

226 Schüler, bei denen das Einverständnis zur intracutanen Testung nicht vorlag, wurden einer Morotestung unterzogen. Es reagierten 11 positiv, das entspricht 4,8 %.

Bei den übrigen Schülern beider Schulen betrug die durchschnittliche Tuberkulose-Durchseuchung 2,8 %. Das ist exakt derselbe Durchseuchungsgrad, der auch bei der oben zitierten Testaktion in Oberbayern gefunden wurde.

Die 9 Jahrgänge (7 - 15 Jahre) gliederten sich bezüglich der Durchseuchung wie folgt auf:

Tabelle 3

	A l t e r								
	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Hasenberg1	0	1,7	2,0	3,5	3,6	4,1	1,8	7,4	15,8 %
Fürstenried	0	1,2	2,1	2,3	2,8	2,4	1,0	3,9	5,9 %
Zusammen	0	1,5	2,1	2,8	3,1	3,2	1,3	5,3	11,1 %

Auch hier nimmt die Durchseuchung mit zunehmendem Alter zu. Auffällig ist außerdem, daß sich die Durchseuchung der Schüler des Hasenberg1s bei den jüngeren Jahrgängen kaum

von den Schülern in Fürstenried unterscheidet. Die älteren Schüler von Hasenberg1 dagegen weisen eine höhere Durchseuchung auf. Bei den 13jährigen zeigt sich eine sehr niedrige Durchseuchung. Eine Erklärung für dieses Phänomen fand die Schulgesundheitsbehörde nicht.

Auf die aviäre Testung mit 2 TE PPD Weybridge reagierten 4 % der untersuchten Schüler. Das entspricht fast der doppelten Anzahl der auf humanes Tuberkulin reagierenden Jugendlichen.

In beiden Schulen fand sich kein wesentlicher Unterschied (Fürstenried 3,8 %, Hasenberg1 4,4 %) in der Anzahl der aviären Reagenten. Bei den Reagierenden zeigten sich in 1,4 % der Fälle Kreuzreaktionen von humanem und aviärem Tuberkulin. Berücksichtigt man selbst die geringsten Reaktionen so bestand sogar bei 8,1 % eine Kreuzreaktion.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zweck dieser Arbeit sollte es sein festzustellen, wie die Reaktionen auf aviäres Tuberkulin im Vergleich zu denjenigen auf humanes bei stationären Patienten in einem Tuberkulose-Krankenhaus der Größe nach ausfallen.

Auch fehlen uns noch immer einigermaßen zuverlässige Unterlagen darüber, inwieweit es bei der gleichzeitigen Testung mit aviärem und humanem Tuberkulin zu s.g. "Kreuzreaktionen" kommen kann.

Außerdem sollte die Arbeit den praktischen Wert der Simultantestung in der allgemeinen Epidemiologie und in der Klinik abklären.

Darüberhinaus wollten wir herausfinden, ob es mit Hilfe von Testungen mit einem Tuberkulin, das aus aviären Mykobakterienstämmen hergestellt ist, möglich ist, bei Patienten, die nur geringe Reaktionen auf Humantuberkulin gezeigt hatten, eine atypische Mykobakteriose aufzudecken.

1. GETESTETER PERSONENKREIS

Im Zentralkrankenhaus Gauting (Leitung: H.BLAHA), einem Krankenhaus der LVA Oberbayern, wurden Testreihen an den Patienten von neun Tuberkulosestationen, der Thoraxchirurgischen Abteilung und einer Beobachtungsstation durchgeführt.

Getestet wurden alle Patienten, die sich damit einverstanden erklärten.

Nicht getestet wurden solche Patienten, die bei früheren Testungen überschießende Reaktionen mit erheblichen Nebenwirkungen gezeigt hatten und solche, denen aufgrund ihres schweren Gesundheitszustandes eine Testung nicht zugemutet werden konnte.

Die meisten Patienten waren wegen einer Tuberkulose in stationärer Behandlung und wurden während der Testzeit mit Tuberkulostatika in Zweier- bzw. Dreierkombinationen behandelt.

Die Patienten wurden einer Simultantestung mit jeweils 5 TE (0,1 mg pro 0,1 ml) gereinigtem aviärem Sensitin RS 10 des dänischen Statens Serum Institut Kopenhagen und als Vergleichstestung mit dem in Gauting zur Aufnahme- testung gebräuchlichen Tuberkulin GT Hoechst der Stärke 10 TE unterzogen.

35 männliche Probanden wurden statt mit 10 TE GT Hoechst aufgrund eines Verdünnungsfehlers irrtümlich mit nur 2 TE getestet.

Die Gesamtzahl der mit beiden Tuberkulinen getesteten Personen betrug 395. Mithin wurden insgesamt 790 Versuchstestungen durchgeführt.

2. DIE ALTERSVERTEILUNG DER TESTPERSONEN

Von den 395 Testpersonen unserer Untersuchung waren 87, das entspricht 22,03 %, weibliche Patienten und 308, das sind

77,97 %, männliche.

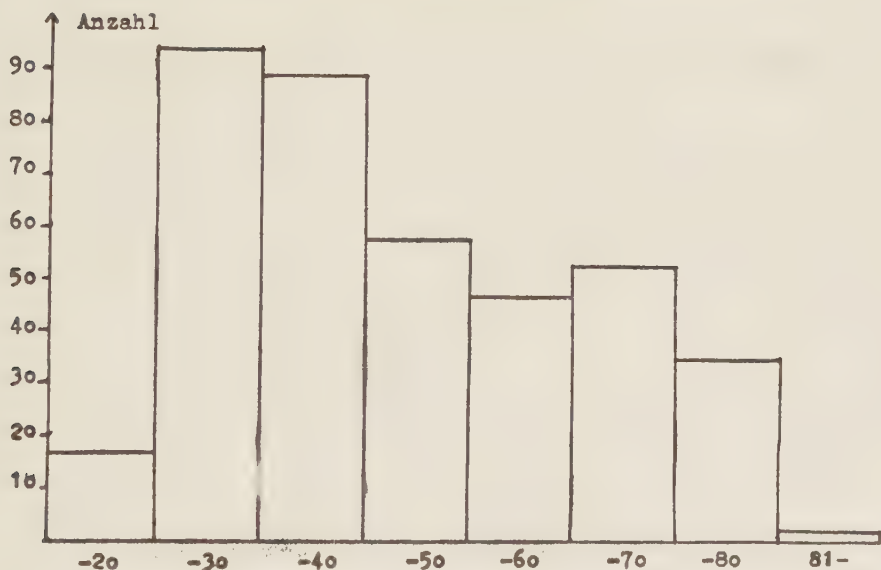
Betrachtet man die graphische Darstellung der Altersverteilung aller Patienten, so zeigt sich, daß die Kurven ihr Maximum bereits bei der Altersgruppe der 20 - 30jährigen erreicht und danach stufenweise wieder mit zunehmendem Alter abfällt. (Kurve 3 und 4)

Fast die Hälfte der getesteten Personen, nämlich 191, das entspricht 48,35 %, sind jünger als 40 Jahre. Dies zeigt, daß die Tuberkulose nicht, wie vielfach angenommen, nur eine Krankheit des Alters ist, sondern auch Bedeutung für die jüngeren Jahrgänge hat.

Bei den männlichen Patienten entspricht der Kurvenverlauf der Altersverteilung weitgehend dem der Gesamttestpersonen. Es zeigt sich ein Maximum bei der Gruppe der 20 - 40jährigen und sinkt bis zu der Gruppe der über 80jährigen kontinuierlich ab. Nur bei der Gruppe der 60 - 70jährigen zeigt sich erneut ein leichter Anstieg.

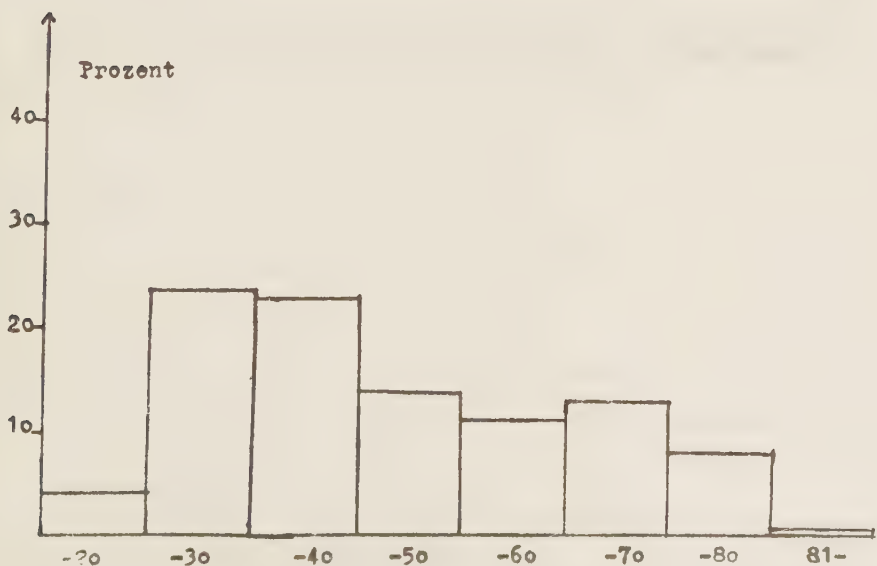
Die Altersverteilung der weiblichen Probanden verläuft flacher und zeigt zwei Häufigkeitsgipfel. Das erste Maximum liegt bei den 20 - 30jährigen, der zweite Häufigkeitsgipfel bei den 70 - 80jährigen.

Die genaue Altersverteilung der Getesteten ist aus den folgenden Tabellen und graphischen Darstellungen zu entnehmen.



Kurve 3

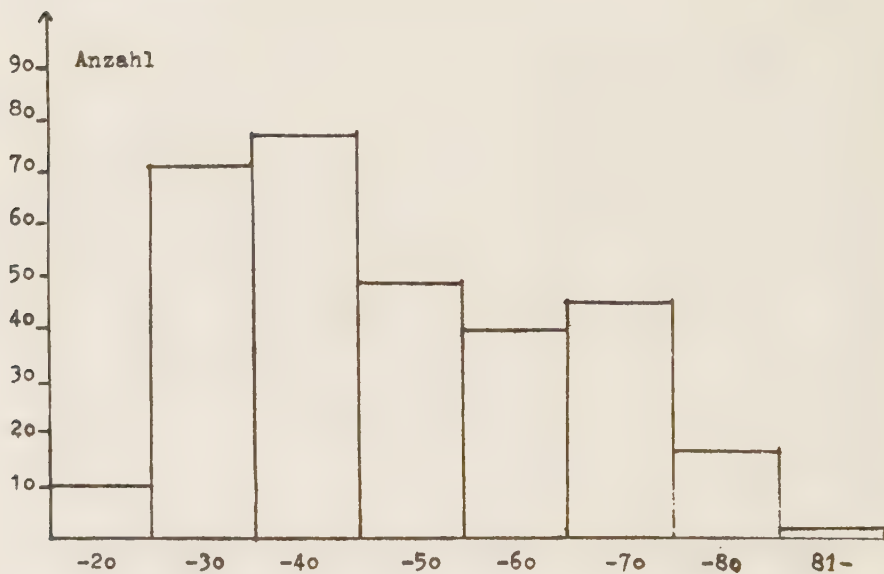
Lebensalter in Jahren



Kurve 4

Lebensalter in Jahren

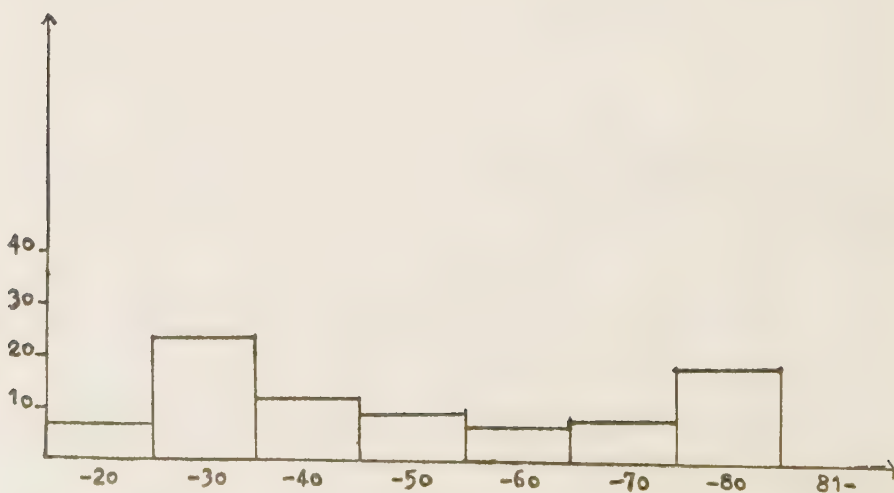
ALTERSVERTEILUNG DER MÄNNLICHEN TESTPERSONEN



Kurve 5

Lebensalter in Jahren

ALTERSVERTEILUNG DER WEIBLICHEN TESTPERSONEN



Kurve 6

Lebensalter in Jahren

Tabelle 4: Altersverteilung der getesteten Patienten

Alter in Jahren	- 20	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	81
Anzahl	17	94	89	58	47	53	35	2
Prozent	4,72	25,28	22,22	15,0	11,11	12,78	8,33	0,56

a) nur männliche Patienten

Alter in Jahren	- 20	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	81
	10	71	77	49	40	45	17	2
insgesamt 311 männliche Personen								

b) nur weibliche Patienten

Alter in Jahren	- 20	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	81
	7	23	12	9	7	8	18	-
insgesamt 84 weibliche Personen								

3. DIE DURCHFÜHRUNG DER TESTUNGEN

Der Simultantest wurde anfangs von zwei Ärzten der Klinik und dem Untersucher durchgeführt.

Nach einer gewissen Einarbeitungszeit konnte letzterer die Testung mit Unterstützung des jeweiligen Stationsarztes alleine ausführen.

Für die Tuberkulintestungen verwendeten wir steril verpackte, dänische "Primo" 1 ml Plastikspritzen mit 100stel Millimeter-

Einteilung und 18er oder 20er Einmalkanülen.

Kurz vor Testbeginn wurde die gefriergetrocknete Trockensubstanz des GT der Firma Hoechst mit der vorgeschriebenen Menge Lösungsmittel (1 ml physiologischer NaCl-Lösung mit einem Zusatz von 5 mg/ml Phenol) durch gründliches Umschwenken gelöst.

Das aviäre Sensitin RS 10 des Statens Serum Institut war bereits gebrauchsfertig in Ampullen verfügbar.

An der Volarseite des rechten Unterarms wurde genau 0,1 ml Tuberkulin GT Hoechst der Stärke 10 TE streng intracutan injiziert, sodaß eine kleine porzellanfarbene Quaddel entstand.

Um eine möglichst exakte Dosierung zu erreichen, wurde eine Verabreichung des Tuberkulins nach visuellen Gesichtspunkten, also nach der Quaddelgröße, unterlassen, da aufgrund der unterschiedlichen Hautbeschaffenheit und Injektionstiefe eine recht ungenaue Dosierung resultieren würde. Es wurde 1 ml exakt injiziert.

In gleicher Weise wurde an der Volarseite des linken Unterarms mit dem aviären Tuberkulin vorgegangen.

Die Injektionsstellen wurden markiert.

Für jeden Patienten wurde ein Blatt angelegt, auf dem die Personalien, die Diagnose - wenn bereits bekannt -, die Zahl der Heilverfahren, die Ergebnisse früherer Tuberkulintestungen und sonstige Befunde vermerkt wurden.

Die Ablesung der Teste erfolgte nach etwa 72 Stunden. Obwohl die Ansichten, nach welchem Zeitpunkt eine Reaktion zu beurteilen ist, bei den verschiedenen Autoren zwischen 48 und 96 Stunden schwankt, so wird doch von den meisten eine Ablesung nach 72 Stunden empfohlen, da die Nebeneffekte s.g. "unspezifischer Reaktionen" nicht über 48 Stunden hinaus anzuhalten pflegen (57).

Die Ablesung erfolgte nach einer Einarbeitungszeit vom Doktoranden selbst, um die subjektiven Beobachtungsfehler möglichst gleich zu halten.

GINSBURG und Mitarbeiter (23) hatten nämlich in einer Analyse von 3386 Tuberkulinproben bei einem Beobachtungsfehler von etwa 1,0 mm einen Untersuchungsfehler von 1,9 mm festgestellt. Bei der Auswertung der Reaktionen durch zwei Personen vergrößerte sich der Beobachtungsfehler auf 1,5 mm und der Versuchsfehler sogar auf 2, 3 mm.

Nach vorherigem Palpieren wurde zunächst mit einem trans-

parenten Lineal der größte Indurationsdurchmesser ermittelt. Bei schwierigen Verhältnissen wurde ein Stechzirkel verwendet.

Weitere Beachtung wurde auch auf die "Kernrötungen" gelegt, deren Durchmesser ebenfalls bestimmt und notiert wurde.

Man versteht unter der Kernrötung jenes intensiv gefärbte Erythem in der unmittelbaren Umgebung der Teststelle, welches sich mit einer meist deutlich sichtbaren Grenze von einer wesentlich ausgedehnteren diffusen und weniger gut erkennbaren Rötung abhebt.

Auch wurde im Protokoll festgehalten, ob es zu einer Bläschen- bzw. Blasenbildung oder zu einer Lymphangitis gekommen war.

Darüber hinaus wurden die Patienten nach objektiven und subjektiven Beschwerden befragt und diese im Kartei-Blatt vermerkt.

4. ERGEBNISSE DER TESTUNGEN

Wie bereits erwähnt, wurden 360 Patienten simultan nach der Methode von Mendel-Mantoux mit jeweils 10 TE Humantuberkulin GT Hoechst, was einer Verdünnung von 1 : 1000 Alttuberkulin entspricht, und 5 TE aviärem Tuberkulin RS 10 des Statens Serum Instituts Kopenhagen getestet.

Dabei wurden 35 Testpersonen aufgrund eines Verdünnungsfehlers statt mit 10 TE nur mit 2 TE GT Hoechst getestet.

Bei der Vorbereitung der Tuberkulinlösung wurde nämlich die lyophile Tuberkulinsubstanz statt mit 1 ml physiologischer Kochsalzlösung mit 5 ml aufgelöst. Das bedeutete, daß man statt einer Verdünnung von 1 : 1000 eine von 1 : 5000 erhielt, was einer Tuberkulinstärke von etwa 2 TE entsprach.

Die Ergebnisse dieser Testungen werden gesondert abgehandelt.

Die aviäre Testung der betroffenen Patienten erfolgte wie bei den übrigen mit 5 TE aviärem RS 10.

A. MENDEL-MANTOUX-Test mit 10 TE GT Hoechst

Bei 35 Testpersonen des untersuchten Kollektivs, das entspricht 9,72 %, war es zu keiner Reaktion im Sinne einer Induration gekommen.

Zwei Patienten, also 0,56 %, hatten eine Induration von 1 - 2 mm und drei Personen, das sind 0,83 %, wiesen Indurationen von 3 - 4 mm auf.

5 und mehr Millimeter Durchmesser wurden bei 320 Testpersonen, also bei 88,89 % ausgemessen.

Bei drei Patienten zeigten sich sogar Indurationen von

30 mm, was dem größten erreichten Durchmesser entsprach.

Überträgt man die Indurationswerte in ein Histogramm, wobei der Durchmesser auf der Abszisse und die Anzahl oder die Prozentzahlen der entsprechenden Indurationsgrößen auf die Ordinate eingetragen werden, so erhält man eine bimodale Kurve mit zwei Maxima.

Das erste liegt mit 53 Testergebnissen, das sind 14,72 %, im Bereich von 13 - 14 mm.

Das Kurvental zwischen den beiden Indurationsgipfeln liegt im Bereich von 1 - 2 mm.

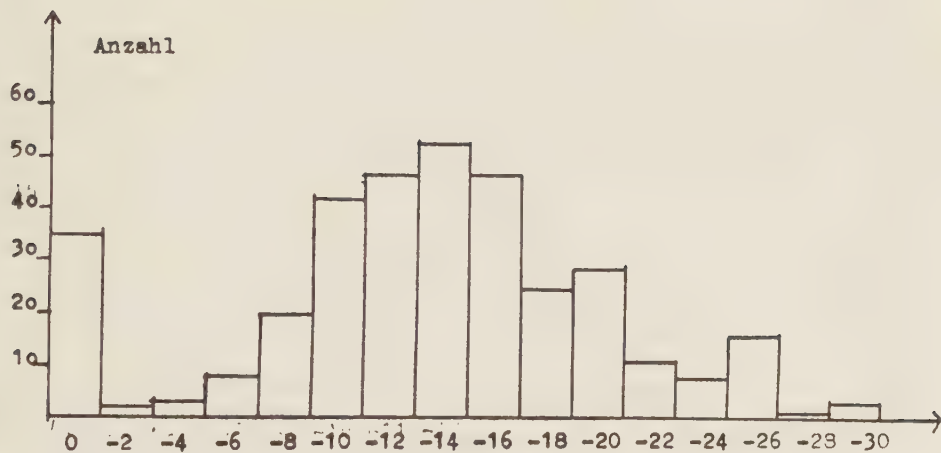
Sehr große Hautinfiltrate von über 20 mm Durchmesser fanden sich noch bei 39 Patienten, was etwa 10,83 % des Testkollektivs entspricht.

Tabelle 5: Verteilung der Indurationen von 10 TE GT Hoechst

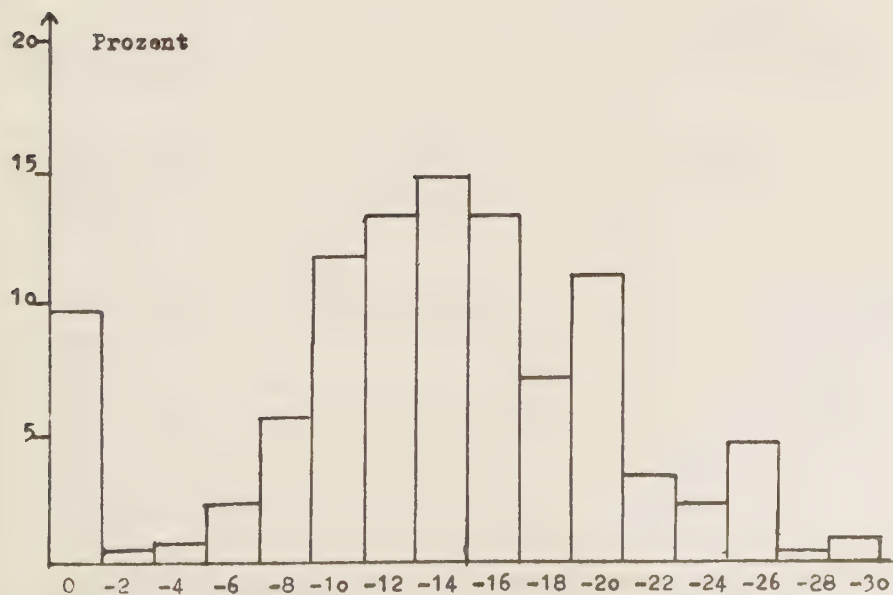
	Induration in mm															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Anzahl	35	2	3	8	20	42	47	53	47	25	39	11	8	16	1	3
Prozent	9,72	0,56	0,83	2,22	5,56	11,67	13,06	14,72	13,06	6,94	10,83	3,06	2,22	4,44	0,28	0,83

Die Kurven 7 und 8 zeigen graphisch die zahlenmäßige und prozentuelle Verteilung der Indurationsdurchmesser.

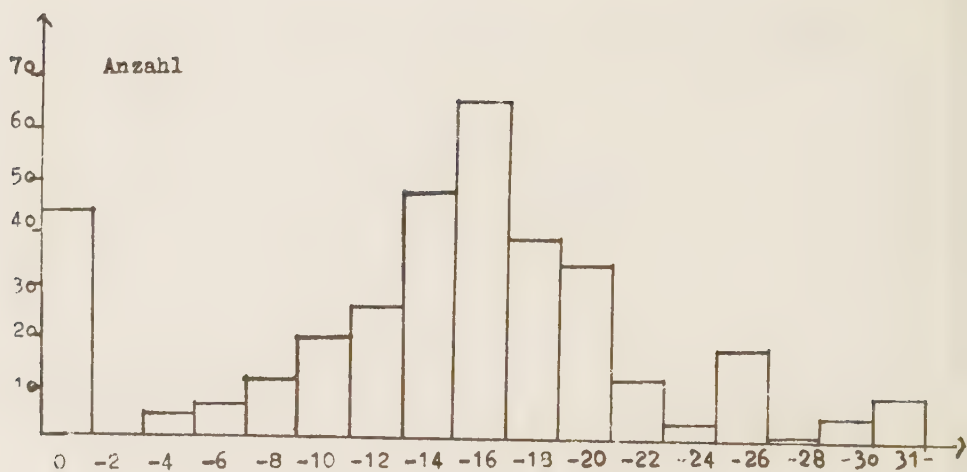
Die bei dem gleichen Test abgelesenen Erytheme sind ebenfalls in einem Histogramm aufgezeichnet (Kurve 9). Auch hier findet sich der Verlauf einer bimodalen Kurve.



Kurve 7 Zahlenmäßige Verteilung der Indurationen auf 10 TE GT Höchst bei 360 Patienten



Kurve 8 Prozentuelle Verteilung der Indurationen auf 10 TE GT Höchst bei 360 Patienten



Kurve 9

Zahlenmäßige Verteilung der Erythendurchmesser auf
10 TE GT Höchst bei 360 Patienten

Das erste Maximum liegt wie bei den Indurationen mit 44 Ergebnissen bei 0 mm Erythemdurchmesser, was etwa 12,22 % entspricht. Der zweite größere Gipfel liegt mit einer Anzahl von 65, das sind 18,06 %, bei Durchmessern zwischen 15 und 16 mm.

Bei sechs Patienten traten "Kernrötungen" von über 32 mm auf. Von diesen zeigten zwei Personen ein Erythem von 85 mm Durchmesser.

Bei drei Patienten konnte aufgrund der diffusen Rötung kein exakter Durchmesser bestimmt werden.

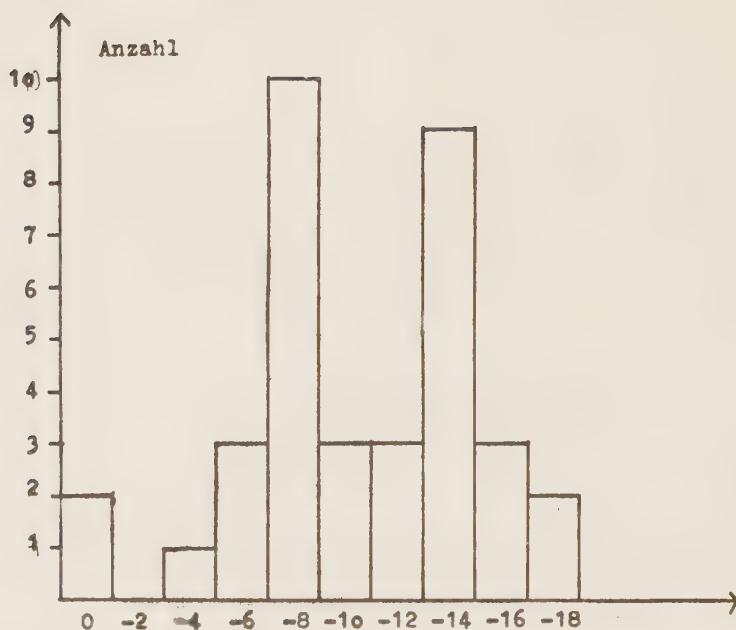
B. MENDEL-MANTOUX-Test mit 2 TE GT Hoechst

Wie schon erwähnt, wurden 35 Patienten irrtümlich statt mit 10 TE nur mit 2 TE GT Hoechst getestet.

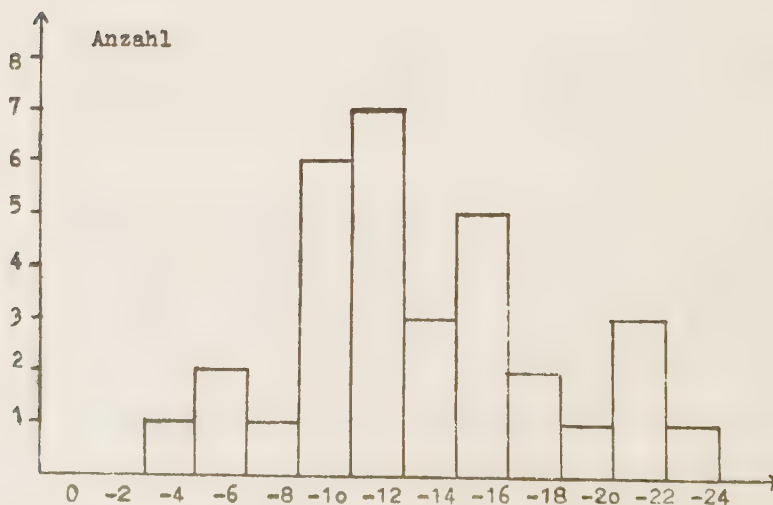
Die Indurationen fielen im Vergleich zu den Testungen mit 10 TE insgesamt geringer aus. Der größte Durchmesser lag hier bei 17 - 18 mm.

Trägt man die Indurationen in analoger Weise wieder in ein Histogramm ein, so findet man ebenfalls zwei Maxima. Der erste Gipfel mit 10 Indurationen liegt bei 7 - 8 mm, der zweite, etwas kleinere, mit 8 Indurationen bei 13 - 14 mm.

Die Kurve zeigt aber einen insgesamt flacheren und ausgeglicheneren Verlauf, der nur durch die zwei nur wenig ausgeprägten Maxima durchbrochen wird (siehe Kurve 10).



Kurve 10 Zahlenmäßige Verteilung der Indurationsdurchmesser auf 2 TE GT Höchst (35 Patienten)



Kurve 11 Zahlenmäßige Verteilung der Erythemdurchmesser auf 2 TE GT Höchst (35 Patienten)

Der Erythendurchmesser zeigt ein Histogramm (Kurve 11) mit einem Maximum von 7 Fällen bei 11 - 12 mm. Der größte Kernrötungsdurchmesser lag bei 23 mm, der kleinste bei 4 mm. Die Kurve dazwischen verläuft unregelmäßig und zeigt angedeutet die Form einer Gauß'schen Kurve.

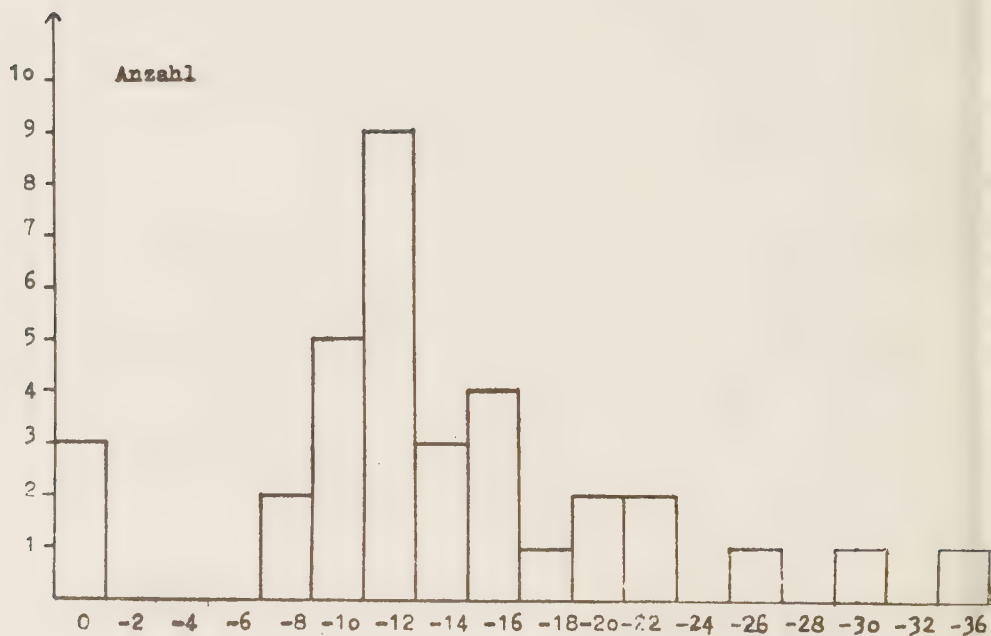
Zieht man zum Vergleich die frühere Aufnahmetestung der Patienten mit 10 TE hinzu - in Gauting werden üblicherweise alle Patienten bei der stationären Aufnahme mit 10 TE GT Hoechst getestet -, so zeigt sich wieder eine bimodale Kurve in üblicher Weise (Kurve 12).

Die Talsohle liegt hier bei 2 - 6 mm, das Maximum mit 9 Fällen bei Durchmessern von 11 - 12 mm.

Im Gegensatz zu den Testungen mit 2 TE zeigen sich hier Indurationsgrößen von mehr als 18 mm. Der größte Durchmesser ergab hier 36 mm.

Bestimmt man den Durchschnittswert aller Reaktionen des Tests mit nur 2 TE und vergleicht ihn mit demjenigen der Indurationen der Aufnahmetestungen mit 10 TE, so ergibt sich, daß die Indurationen durchschnittlich um etwa 1,88 mm geringer ausgefallen sind.

Es fällt aber auf, daß sechs Probanden auf die Testung mit 2 TE größere Indurationen zeigten als bei der Ersttestung mit 10 TE und daß ein Patient, der bei 10 TE keine Reaktion gezeigt hatte, auf nur 2 TE mit einer Induration von 7 mm Durchmesser reagierte. Als Ursache hierfür käme möglicher-



Kurve 12 Zahlenmäßige Verteilung der Indurationsdurchmesser
bei der Vortestung mit 1o TE GT Höchst
34 Patienten (1 Patient war noch nicht vorgetestet)

weise der von LANG (43) nachgewiesene Einfluß der tuberkulostatischen Therapie auf die Tuberkulinempfindlichkeit in Betracht.

Es zeigte sich nämlich, daß zu Beginn einer Therapie mit Tuberkulostatika es für ungefähr 30 Wochen zu einer deutlichen Allergiesteigerung kommt. Vor allem zwischen der 10. und 20. Woche konnte eine deutliche Erhöhung der Empfindlichkeit beobachtet werden.

Tabelle 6: Verteilung der Indurationsdurchmesser auf 2 TE
GT Hoechst

	Induration in mm									
	0	- 2	- 4	- 6	- 8	- 10	- 12	- 14	- 16	- 18
Anzahl	2	-	1	3	10	3	3	8	3	2
Prozent	5,71	-	2,86	8,57	28,57	8,57	8,57	22,86	8,57	5,71

Zum Vergleich die Ergebnisse der Vortestung mit 10 TE bei den gleichen Patienten (1 Person war nicht vorgetestet).

	Induration in mm														
	0	- 2	- 4	- 6	- 8	- 10	- 12	- 14	- 16	- 18	- 20	- 22	- 26	- 30	- 36
Anzahl	3	-	-	-	2	5	9	3	4	1	2	2	1	1	1
Prozent bezogen auf 34	8,82	-	-	-	5,88	14,71	26,47	8,82	11,76	2,94	5,88	5,88	2,94	2,94	2,94

C. MENDEL-MANTOUX-Test mit aviärem RS 10 der Stärke 5 TE

Es wurden insgesamt 395 Patienten mit dem dänischen Tuber-

kulin RS 10 nach der Methode von Mendel-Mantoux getestet.

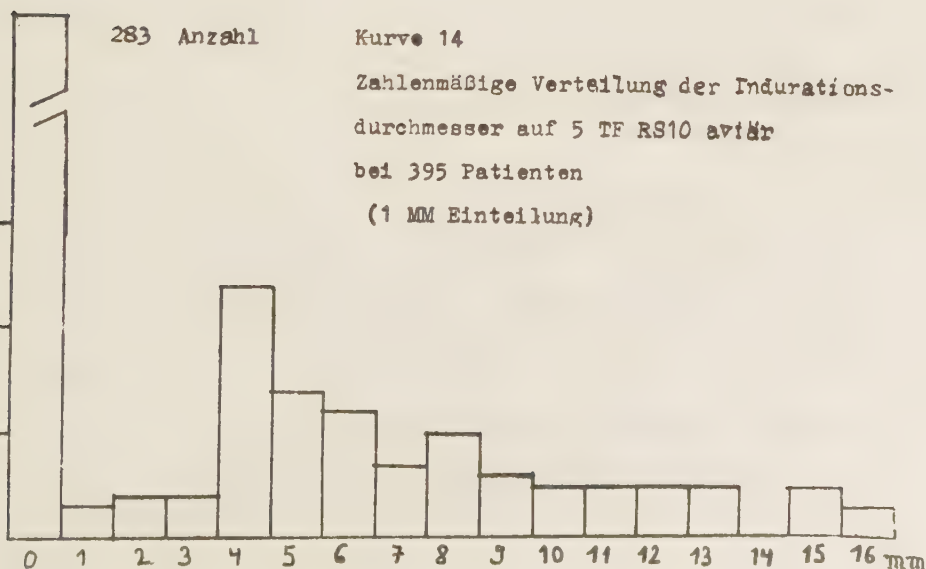
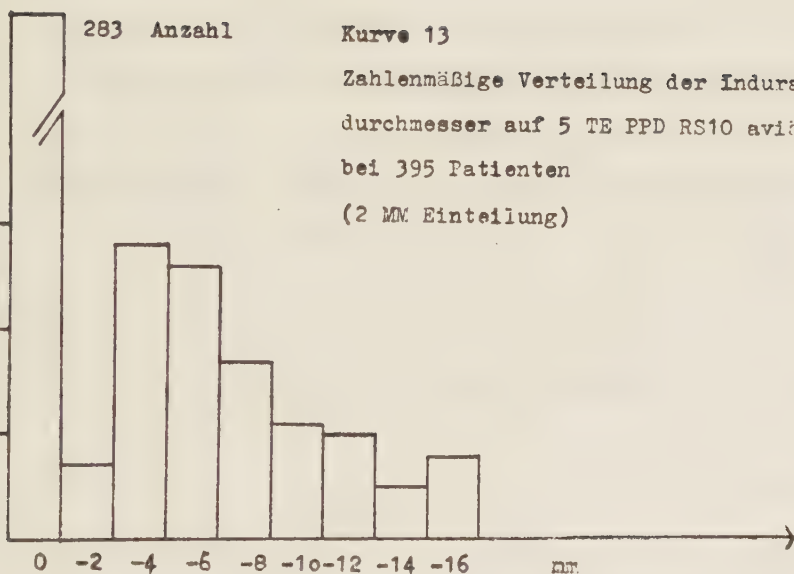
Bei 284 Personen, das sind 71,9 % aller untersuchten Patienten, war es zu keiner Reaktion im Sinne einer Induration gekommen.

Weitere sieben Patienten, also 1,77 %, wiesen nur eine Induration von 1 - 2 mm Durchmesser auf. 101 Personen, das sind in Prozent 25,57, zeigten Indurationen mit Durchmessern von 4 und mehr Millimetern.

Drei Personen, das entspricht 0,76 % des getesteten Personenkreises, erreichten den größten Indurationsdurchmesser mit 16 mm.

Überträgt man diese Werte in ein Histogramm mit der üblichen, von der WHO empfohlenen 2 mm-Einteilung, so erhält man eine bimodale Kurve mit zwei, allerdings dicht beeinander liegenden Maxima, die nur von einem schmalen Kurventeil bei 1 - 2 mm voneinander getrennt sind. Rein optisch gesehen gleicht sie aber mehr einer Exponentialfunktionskurve, die nur einen Einschnitt im Bereich von 1 - 2 mm aufweist (Kurve 13).

Um den Charakter der bimodalen Kurve besser zur Darstellung zu bringen, erscheint es in diesem Falle günstiger, statt der üblichen 2 mm-Einteilung bei der Erstellung des Histogramms die Abszisse in 1 mm-Gruppen einzuteilen (Kurve 14). Dadurch läßt sich deutlicher die Gestalt einer bimodalen Kurve erkennen.



Die beiden Maxima sind durch ein breiteres Kurvental auseinandergerückt. Die Kurve erscheint jetzt übersichtlicher.

Das erste Maximum liegt einmal bei 0 mm. Ein breites Kurvental im Bereich von 1 - 3 mm trennt es vom zweiten Maximum, das im Bereich von 4 mm liegt.

Von diesem zweiten Maximum fällt die Kurve stufenförmig ab und bleibt im Bereich von 10 - 13 mm auf gleichem Niveau stehen.

Die durchschnittliche Größe der Indurationen, errechnet aus allen 395 Testmessungen, liegt bei nur 2,02 mm

Tabelle 7: Verteilung der 395 aviären Testungen mit RS 10

	Induration in mm										
	0	- 2	- 4	- 6	- 8	- 10	- 12	- 14	- 16	- 18	- 20
Anzahl	283	7	28	26	17	11	10	5	8	-	-
Prozent	71,65	1,77	7,09	6,58	4,3	2,78	2,53	1,27	2,08	-	-

5. KOMPLIKATIONEN

Bei der Ablesung wurden über das normale Maß hinausgehende Veränderungen, wie Bläschen, Blasen, massive Schwellungen, Lymphdrüsenschwellungen und Lymphangitiden sowie objektive und subjektive von den Patienten angegebene Beschwerden ebenfalls auf dem Testbogen registriert und unter dem Begriff der Komplikationen zusammengefaßt.

Bei den beiden, an 395 Personen durchgeführten Testungen

zeigten 50, das entspricht etwa 12,66 % des Testkollektivs, meist leichtere Komplikationen in obigem Sinn.

Diese gliedern sich im einzelnen wie folgt auf:

Bei der Testung mit 10 TE humanem GT Hoechst kam es bei den weiblichen Patienten in acht Fällen zu größerer Blasenbildung mit Juckreiz und Druckdolenz an der Applikationsstelle, in nur zwei Fällen zu Blasenbildung in Verbindung mit einer leichten Nekrose an der Teststelle und in einem weiteren Fall zu Blasenbildung mit geringer lymphangitischer Erscheinung.

In zwei weiteren Fällen war es zu starkem Juckreiz gekommen.

Auf die Testung mit aviärem Tuberkulin RS 10 kam es bei den Frauen nur in einem Fall zur Bildung mehrerer kleiner Bläschen an der Teststelle.

Bei den Männern kam es bei der Testung mit 10 TE GT Hoechst in 28 Fällen zu Blasenbildung, welche teilweise Durchmesser von über 5 mm aufwiesen.

Bei einem Patienten kam es neben der Blasenbildung auch zu einer leichten Nekrose.

Ein weiterer Patient klagte über starkes Jucken an der Teststelle.

Bei den 35 Testungen mit nur 2 TE GT Hoechst zeigten sich in zwei Fällen mehrere kleine Bläschen. Eine weitere Test-

person hatte neben den Bläschen eine leichte Lymphangitis.

Die wenigsten und leichtesten Komplikationen traten bei den 395 mit RS 10 durchgeführten aviären Tuberkulinprüfungen auf.

Bei zwei männlichen Patienten kam es zur Bildung mehrerer kleiner Bläschen. Ein weiterer Patient klagte über starkes Jucken an der aviären Teststelle.

Trotz der höheren Komplikationsrate bei den männlichen Patienten klagten die weiblichen Patienten häufiger über subjektive Beschwerden als die Männer.

Tabelle 8: Verteilung der aufgetretenen Komplikationen

Art der Komplikationen	10 TE		2 TE	5 TE avium	
	weiblich	männlich	männlich	weiblich	männlich
Blasen	8	28	?	1	1
Blasen u. Nekrose	2	1	-	-	-
Blasen u. Lymphangitis	1	1	-	-	-
Jucken	2	1	-	1	-
Lymphangitis	-	-	1	-	-

Die . Tabelle 9 zeigt die Einordnung der Testpersonen, die mit 10 TE GT Hoechst getestet wurden und die danach Komplikationen aufwiesen, entsprechend ihrem Lebensalter.

Ergänzt wurde die Aufstellung durch die Berechnung des prozentualen Anteils der Komplikationen am Kollektiv der

jeweiligen Altersgruppe.

Tabelle 9:

	Al t e r							
	- 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	über 80
Anzahl der ge- testeten Personen	17	91	80	54	40	46	30	2
Anzahl der Komplikationen	1	4	16	7	8	5	-	-
Komplikationsrate	5,88	4,4	20,0	12,96	20,0	10,87	0	0 %

Die höchste Komplikationsrate bei den Testungen nach Mendel-Mantoux mit 10 TE GT Hoechst liegt in den mittleren Lebensaltern, zwischen 30 und 60 Jahren. Sie beträgt 13 - 20 %.

Die meisten Komplikationen zeigten sich bei der Altersgruppe der 30 - 40jährigen, die allerdings auch die stärkste Gruppe stellten.

Besonders offenkundig ist es, daß im höheren Lebensalter die Komplikationen stark abnehmen. Auch bei Jugendlichen scheint es weniger zu Komplikationen zu kommen als bei Personen mittleren Alters.

Der Vollständigkeit halber gibt Tabelle 10 die entsprechende Altersverteilung der mit Komplikationen auf die Testung mit 2 TE GT Hoechst reagierenden Personen wieder.

Tabelle 10:

	Alter						
	- 20	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80
Anzahl der Testpersonen	0	3	9	4	7	7	5
Anzahl der Komplikationen	-	-	-	-	1	2	-
Komplikationsrate	0	0	0	0	14,29	28,57	0 %

Weitere Rückschlüsse auf die Komplikationsrate bei Testungen mit 2 TE GT Hoechst konnten aufgrund des geringen Zahlenmaterials nicht gezogen werden.

Tabelle 11 gibt die entsprechende Unterteilung der mit Komplikationen reagierenden Patienten wieder, die mit 5 TE aviärem Tuberkulin RS 10 getestet wurden.

Tabelle 11:

	Alter							
	- 20	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	- 90
Anzahl der Testpersonen	17	94	89	58	47	53	35	2
Anzahl der Komplikationen	-	2	1	2	-	1	-	-
Komplikationsrate	0	2,13	1,12	3,45	0	1,88	0	0 %

Abgesehen von einem 65jährigen Mann, der auf aviäres Tuberkulin über starkes Jucken an der Teststelle klagte, scheinen ab dem 50. Lebensjahr kaum noch Komplikationen vorzukommen.

Auch sonst findet sich auf aviäres Tuberkulin nur eine geringe Komplikationsquote von 1, 2 bis 3,5 %, die häufiger im jugendlichen und mittleren Alter, also zwischen dem 21. und 50. Lebensjahr, anzutreffen ist.

Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung sämtlicher Komplikationen, ganz gleich durch welches Tuberkulin sie hervorgerufen wurden.

Tabelle 12:

	Alter							
	- 20	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	- 90
Gesamttestungen	34	188	178	116	94	106	70	4
Komplikationen	1	6	17	9	9	8	-	-
Prozent	2,94	3,19	9,55	7,76	9,57	7,55	-	-

6. VERGLEICH DER TESTUNGEN NACH MENDEL-MANTOUX MIT 10 TE GT HOECHST UND 5 TE RS 10 AVIÄRTUBERKULIN

Die Indurationen auf RS 10 fielen deutlich schwächer aus als diejenigen auf GT Hoechst.

Die durchschnittliche Indurationsgröße von 5 TE RS 10 beträgt nur 2,02 mm, diejenige von 10 TE GT Hoechst dagegen liegt bei 12,57 mm.

Vergleicht man die Histogramme der Indurationsdurchmesser oder, wie HOFFER (27) vorschlägt, die Mantouxgramme dieser beiden Tuberkuline indem man sie übereinanderprojiziert,

so erkennt man, daß das Indurationsmaximum auf RS 10 gegenüber demjenigen von GT Hoechst um etwa 10 mm nach links verschoben ist.

Auch die Kurve der Indurationsdurchmesser auf RS 10 ist gegenüber GT Hoechst deutlich verschoben (Kurve 16).

Überträgt man nun die Indurationsdurchmesser beider Testungen in ein international übliches Korrelationsschema, so erhält man folgende Darstellung, die eine Aussage über die individuellen Reaktionen jedes einzelnen Probanden auf das Human- und Aviärtuberkulin erlaubt. (Korrelationstafel 2)

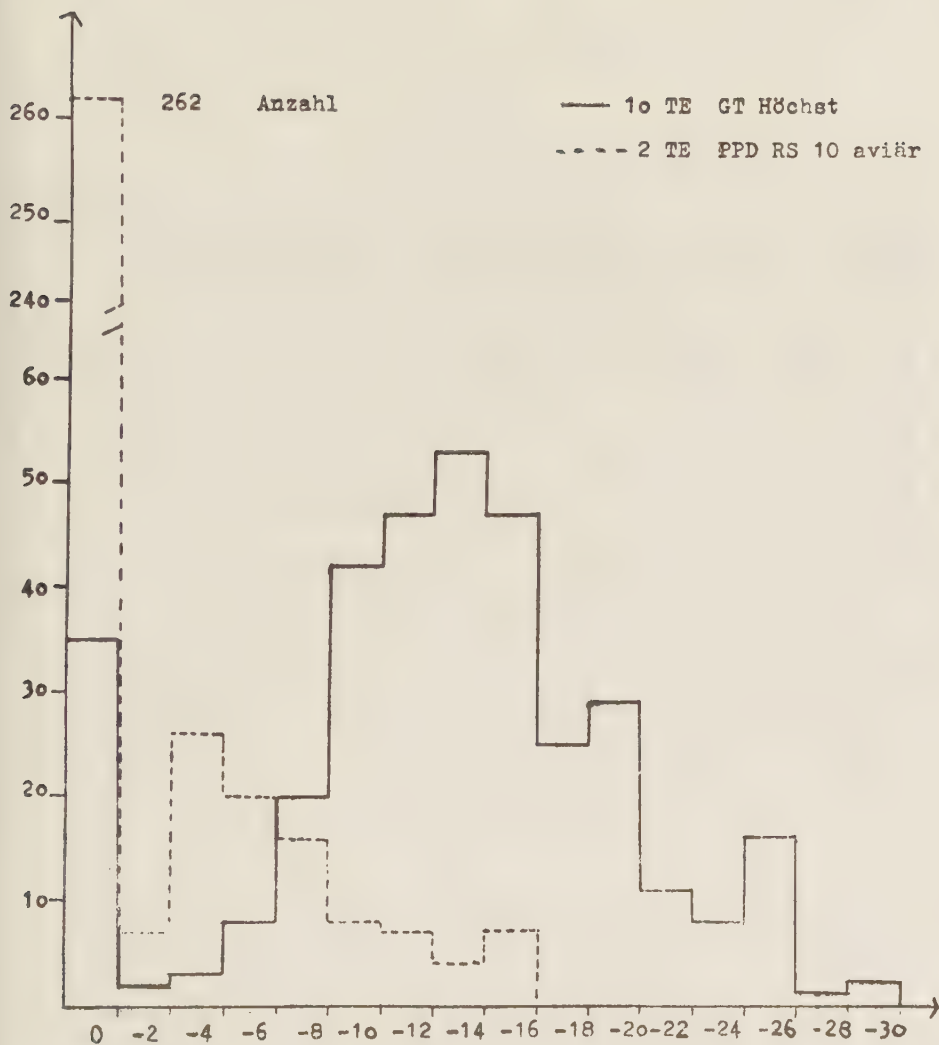
Es zeigt sich, daß das Ergebnis ganz offensichtlich in Richtung des humanen Tuberkulin GT Hoechst verschoben ist.

Nur in einem Falle, wenn man von den 32 gemeinsamen Nichtreagenten absieht, auf die später gesondert eingegangen wird, stimmten die Indurationen beider Tuberkuline größtmäßig überein.

Bei sechs Testpersonen kam es beim Mendel-Mantoux-Test mit 5 TE aviärem Tuberkulin RS 10 zu einer stärkeren Reaktion als beim simultan ausgeführten Test mit GT Hoechst. Diese gliedern sich wie folgt auf:

Bei einem Testergebnis wurde eine um 1 mm, bei einem weiteren eine um 6 mm und bei einem dritten eine um 7 mm größere Induration auf RS 10 gemessen als auf die Testung mit 10 TE GT Hoechst.

Bei drei weiteren Patienten, bei denen es auf GT Hoechst



Kurve 16

Zahlenmäßige Verteilung der Indurationsdurchmesser
auf 10 TE GT Höchst und 2TE FPD RS 10 aviär

(360 Patienten)

Korrelationstafel 2: Indurationen auf 10 TE GT Hoechst
und 5 TE PPD RS 10 bei 360 männli-
chen und weiblichen Patienten

10 TE GT Höchst

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

5 TE PPD RS 10 avium

0	32	1	1		3	3	4	9	10	12	25	13	22	15	22	18	14	6	8	3	22	2	3	1	2	10				1	
1										1						1							1								
2																1	1						1								
3											1	1									1										
4											1	1	3	1	3	3	1	1	2	2	2							1	1	1	
5	1										1	1	1	1	2			2		1	1					2					
6									1		1		1	1	1			1	1	2											
7															1		1			2	1										
8	1										1		2	1				3	1			1									
9	1													1					2	1	1										
10											1					1	1														
11												1					1				1										
12												1		2									1								
13						1									1	2															
14																															
15																															
16											1									1			1			1	3				1
17																															
18																															
19																															
20																															
21																															
22																															
23																															
24																															
25																															
26																															
27																															
28																															
29																															
30																															

35 1 1 3 3 5 9 11 13 29 20 27 22 32 27 19 8 17 9 31 6 4 5 3 15 1 1 1 2 3

zu keiner Reaktion gekommen war, zeigten sich auf die aviäre Testung Indurationen von 5, 8 und sogar 9 mm Durchmesser.

Um zu einer Aussage über die wahrscheinliche Durchseuchung der Getesteten mit *M.tuberculosis* oder *M.avium* zu kommen, wurde in Anlehnung an die Untersuchungen von HECKHAUSEN (26) eine Unterteilung der Korrelationstafel in die Felder A - E und damit auch eine Einteilung der Testpersonen in die Gruppen A - E vorgenommen. (Zeichnung 1)

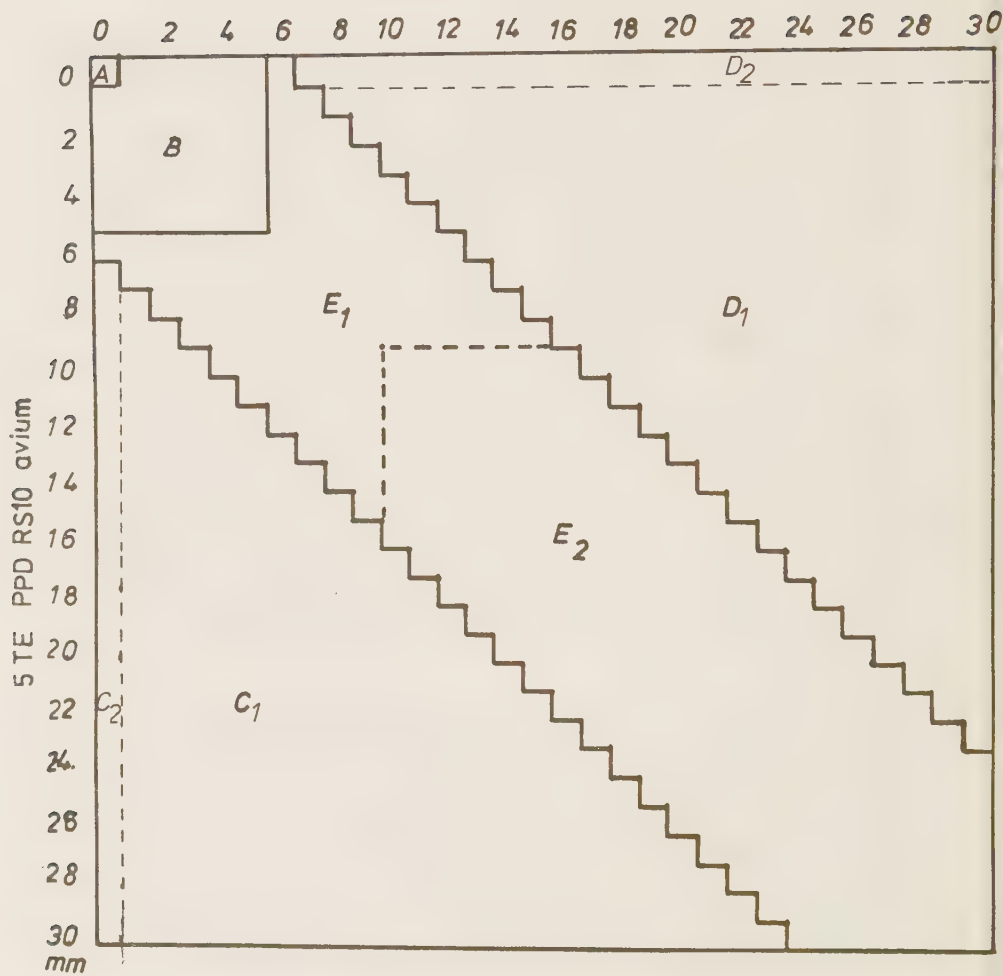
Feld A umfaßt die Gruppe von Testpersonen, die weder auf das aviäre noch auf das humane Tuberkulin im Sinne einer Induration reagierten. Das bedeutet, daß der menschliche Organismus mit großer Wahrscheinlichkeit noch nicht mit Tuberkulosebakterien infiziert wurde. Diese Wahrscheinlichkeit ist umso größer, je höher die Tuberkulindosis war, mit der die Testung vorgenommen wurde.

Jedoch kann eine negative Tuberkulinprobe auch in fünf Ausnahmefällen bei bereits Infizierten vorkommen (75):

1. In der sg. präallergischen Phase während der etwa 6wöchigen Inkubationszeit
2. In der anergischen Phase von etwa zwei Wochen nach schweren Infektionskrankheiten, wie Masern, Keuchhusten, Grippe
3. Bei negativer Anergie beim Darniederliegen der körpereigenen Abwehrkräfte bei sehr schweren tuberkulösen Prozessen, wie bei schwerer Lungen- und Abdominaltuberkulose

Zeichnung 1

10 TE GT Höchst



Miliartuberkulose oder Meningitistuberkulose.

4. Bei s.g. "positiver Anergie", z.B. bei der Boeck'schen Sarkoidose.
5. Nach biologisch abgeheilten Tuberkulose und nach mehreren Jahren zurückliegender BCG-Impfung.

Das Feld B umfaßt diejenigen Patienten, bei denen beide Reaktionen kleinere Durchmesser als 6 mm aufwiesen, wobei aber wenigstens eine Reaktion eine Indurationsgröße von 1 - 6 mm haben mußte.

In diesen Fällen waren *M. avium* und *M. tuberculosis* wahrscheinlich heterologe Antigene, und die schwachen Reaktionen auf GT Hoechst und RS 10 waren Kreuzreaktionen. Als Antigene kämen hierbei wohl auch andere atypische Mykobakterien in Betracht.

Auch bei schweren Allgemeinerkrankungen, schlechter körperlicher Konstitution, hohem Alter, bei Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Cortison und Infektionskrankheiten kann es zu einer Verminderung der Tuberkulinreaktion kommen (89).

Feld C repräsentiert diejenigen Testpersonen, die auf RS 10 mit einer wenigstens um 7 mm größeren Induration als auf GT Hoechst reagierten, wobei die Reaktion auf GT Hoechst durchaus den Wert 0 haben konnte. Der Wert von 7 mm kann aber nicht als absolutes Kriterium betrachtet werden, sondern stellt eine willkürlich angenommene Größe dar.

Bei den Reagenten dieser Gruppe kam *M. avium* mit großer

Wahrscheinlichkeit als homologes Antigen in Betracht.

Es ist anzunehmen, daß die Sensibilisierung der betroffenen Patienten mit diesem Erreger erfolgte oder zumindest mit einem "verwandten" Mykobakterium.

Gruppe C kann weiter in Untergruppe C₁ und C₂ unterteilt werden.

Zur Gruppe C₁ gehören alle jene Patienten, bei denen es neben Reaktionen auf aviäres Tuberkulin auch zu kleineren Reaktionen auf humanes Tuberkulin GT Hoechst gekommen ist. Diese Erscheinungen können als Kreuzreaktionen gedeutet werden. M.avium oder ein verwandtes Mykobakterium der aviären Gruppe waren homologes Antigen, das humane oder bovine Mykobakterium dagegen ist heterologes Antigen.

In Gruppe C₂ wurden alle Probanden mit starken Indurationen auf das aviäre und fehlenden Reaktionen auf das humane Tuberkulin zusammengefaßt. M.avium und verwandte Stämme hatten hier zu keiner Kreuzsensibilität gegen humanes Tuberkulin geführt.

Feld D umfaßt Testpersonen, die eine wenigstens 7 mm größere Induration auf GT Hoechst als auf RS 10 gezeigt hatten. Dabei durfte die Reaktion auf RS 10 auch den Wert 0 mm haben.

Zur Untergruppe D₁ gehören diejenigen Patienten mit starker Reaktion auf das humane und gleichzeitig schwacher Reaktion auf das aviäre Tuberkulin.

In der Untergruppe D_2 konnte die Reaktion auf aviäres Sensitin durchaus fehlen.

Mit hoher Sicherheit war die Gruppe D mit dem M.tuberculosis oder M.bovis, die hier das homologe Antigen darstellten, sensibilisiert. Bei Patienten von D_1 war es zu Kreuzreaktionen auf aviäres Tuberkulin gekommen. Bei der Gruppe D_2 hatte es dagegen zu keiner Kreuzreaktion geführt.

Feld E umfaßt alle Patienten mit annähernd gleich großen Reaktionen auf beide Tuberkuline.

Zur genauen Abgrenzung der Gruppe E wurde festgelegt, daß:

1. die Induration auf wenigstens eines der beiden Tuberkuline mehr als 6 mm betrug,
2. der Indurationsdurchmesser auf ein Tuberkulin die Reaktion auf das andere Tuberkulin um nicht mehr als 6 mm übertraffen durfte.

Mehrere Möglichkeiten kamen für die epidemiologische Beurteilung der Gruppe E in Betracht:

1. Infektionen entweder nur mit dem einen oder nur mit dem anderen Mykobakterientyp,
2. Mischinfektionen mit dem M.tuberculosis und dem M.avium,
3. Sensibilisierung mit unbekannten dritten Mykobakterienarten, die Kreuzreaktionen sowohl gegen GT Hoechst als auch RS 10 bewirkt hatten.

Das Feld E kann man darüber hinaus in zwei weitere Unter-

felder E_1 und E_2 einteilen, um zu einer genaueren Aussage über die Infektionsart zu kommen.

Bei E_1 waren die fast gleichgroßen Reaktionen relativ klein.

E_2 faßt dagegen Patienten zusammen, die auf beide Tuberkuline mit wenigstens 10 mm großen Indurationsdurchmessern reagierten.

In E_1 kamen aufgrund der geringen Indurationen alle oben aufgeführten Sensibilisierungsmöglichkeiten in Betracht.

So scheint es möglich, daß ein Teil der Reagenten sowohl mit humanem als auch mit aviärem Mykobakterium infiziert ist und die Reaktion auf die beiden Tuberkuline aus irgendeinem Grund nur relativ klein ausgefallen war.

Ein anderer Teil der Reagenten ist möglicherweise weder mit dem humanen noch mit dem aviären Typ infiziert worden und ein unbekanntes drittes Antigen hatte die relativ großen Kreuzreaktionen auf beide Tuberkuline hervorgerufen.

Schließlich ist es auch möglich, daß Testpersonen entweder nur mit *M.tuberculosis* oder nur mit *M.avium* infiziert waren und eine der Reaktionen nur eine Kreuzreaktion auf das andere heterologe Tuberkulin war. An letzteres muß schon deshalb gedacht werden, da dieser Gruppe nur durch ein willkürlich gewähltes Maß, nämlich den Wert 7 mm, gegen die Felder C und D abgegrenzt wurde.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit beiden Myko-

bakterienarten, eine s.g. Mischinfektion, erhöht sich aber mit zunehmenden Indurationsdurchmessern auf beide Tuberkuline.

Es erscheint daher wenig wahrscheinlich, daß bei den Patienten der Gruppe E₂ Infektionen durch dritte, unbekannte Antigene die Kreuzsensibilität gegen PPD RS 10 und gegen GT Hoechst hervorgerufen haben.

Eine Kreuzreaktion in dieser Stärke ist bei Anwendung der verwendeten niedrigen Tuberkulindosen eher unwahrscheinlich.

Man kann nun, wie in Tabelle 13 geschehen, durch die Einteilung der weiblichen und männlichen Patienten sowie der Gesamtzahl in die oben bezeichneten Gruppen A - E einen genauen Überblick über die wahrscheinliche Durchseuchung der Probanden mit M.tuberculosis, M.avium oder einer wahrscheinlich dritten, hier unbekannten "atypischen" Mykobakterienart machen.

Tabelle 13:

		A	B	C	D	E ₁	E ₂
weibliche Patienten	87	12 = 13,79 %	6 = 6,9 %	1 = 1,15 %	63 = 72,41 %	2 = 2,3 %	3 = 3,43 %
Männliche Patienten	273	20 = 7,33 %	3 = 1,1 %	2 = 0,73 %	227 = 83,15 %	11 = 4,03 %	10 = 3,66 %
Gesamtzahl	360	32 8,89 %	9 2,5 %	3 0,83 %	290 80,56 %	13 3,61 %	13 3,61 %

- Gruppe A: Wahrscheinlich nicht infiziert oder Anergie aus oben angeführten Ursachen.
- B: Kreuzreaktionen auf humanes Tuberkulin und aviäres Sensitin möglich.
- C: Infektionen mit *M.avium* möglich bis wahrscheinlich.
- D: Infektionen mit *M.tuberculosis*.
- E₁: Unklare Tuberkulinreaktion.
- E₂: Mögliche Mischinfektion sowohl mit *M.tuberculosis* Typus humanus, bovinus als auch mit *M.avium*.

Demnach wären 80,56 % der von uns mit 10 TE GT Hoechst und mit 5 TE RS 10 getesteten Personen durch *M.tuberculosis* sensibilisiert bzw. infiziert.

Nur bei drei Personen, das sind 0,83 % der Getesteten, bestände die Möglichkeit einer Sensibilisierung durch *M.avium*.

13 Personen, also 3,61 % wären möglicherweise mit beiden Erregertypen gleichzeitig infiziert.

Bei 2,5 % lägen demnach durch "atypische Mykobakterien" verursachte Kreuzreaktionen gegenüber GT Hoechst und gegen PPD-A RS 10 vor.

Weitere 3,6 % der Testpersonen hätten nach unserer Einteilung eine unklare Tuberkulinreaktion.

An den Korrelationstafeln kann auch festgestellt werden, daß bei den Reagenten der Gruppe D relativ viele Kreuzreaktionen auf aviäres Tuberkulin in der Untergruppe D₁ auftrat, während es in der Gruppe C nur in einem Fall zu einer Kreuzreaktion auf Tuberkulin RS 10 gekommen ist.

7. BEFUNDE VON TUBERKULINNEGATIVEN PERSONEN

Im folgenden Abschnitt sollen die Befunde jener 32 Patienten abgehandelt werden, die auf die Testungen mit den beiden Tuberkulinen nicht im Sinne einer Induration reagierten.

In vier Fällen handelte es sich um eine klinisch gesicherte Boeck'sche Sarkoidose, außerdem standen die betreffenden Personen alle während der Testzeit unter Cortisonbehandlung.

Auch bei den nachfolgend aufgeführten Fällen konnte eine bestehende Tuberkulose mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Bei diesen tuberkulumnegativen Patienten handelte es sich im einzelnen um folgende Fälle:

1. ein histologisch gesichertes Neuroblastom
2. eine unspezifische Wirbelkörperostemyelitis
3. ein malignes Larynxblastom
4. ein kleinzelliges Bronchialcarzinom

5. einen Spontanpneumothorax
6. eine Lungenfibrose mit Emphysem
7. eine auf Carzinom verdächtige Lungenverschattung
8. einen Lungenabszeß
9. eine Infarktpleuritis
10. eine chronische eitrige Pleuritis
11. eine Farmerlungen und
12. eine Bronchitis

Bei den folgenden Patienten, die auf beide Testungen negativ reagierten, bestand eine Tuberkulose, die klinisch, meist sogar durch positive Tuberkulosekulturen, gesichert war.

1. Fall: Michael Sch., männlicher Patient

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung I, Urogenitaltuberkulose, die mikroskopisch durch Tuberkelbakterien im Urin gesichert war. Als Nebebefund zeigte sich eine Coxarthrose, ein Kompressionssyndrom in Höhe von S₁, eine Leberparenchymschädigung und eine Hyperurikämie

Die erste Aufnahmetestung in Gauting mit 10 TE fiel negativ aus, eine Nachtestung mit 100 TE GT Hoechst war mit 20 mm Induration deutlich positiv.

2. Fall: Amalie ST., 81jährige weibliche Patientin

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung II, die mikroskopisch durch Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum gesichert war.

Die Aufnahmetestung mit 10 TE fiel ebenso wie unsere Simul-

tantestung negativ aus.

3. Fall: Selma K., 71jährige Patientin

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung I; Neben-

befunde: Hepatopathie, Cardiomyopathie, Verdacht auf Lues latens.

Die stationäre Aufnahmetestung mit 10 TE fiel mit 14 mm positiv aus. Die jetzige Anergie dürfte auf die ausgeprägte Kachexie der Patientin zurückzuführen sein.

4. Fall: Georg D., 64jähriger Patient

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung III mit gleichzeitiger Pleuritis exsudativa.

Die Diagnose ist mikroskopisch durch Nachweis von säurefesten Stäbchen und positive Kulturen gesichert. Auch die Ersttestung war mit 25 mm Induration deutlich positiv.

Ursache für die jetzige Tuberkulinnegativität dürfte die inzwischen eingeleitete Cortisontherapie sein.

5. Fall: Max H., 69 Jahre alter Patient

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung III, gesichert durch Sputumuntersuchung und Kulturen.

Nebenbefunde: Hüftgelenkstuberkulose, Zystennieren.

Die Aufnahmetestung war mit 30 mm Induration deutlich positiv.

Bei der jetzigen Testung zeigte sich an der Applikations-

stelle des humanen Tuberkulin nur ein Erythem von 15 mm Durchmesser. Als Ursache für diese negative Reaktion scheint ein Applikationsfehler des Humantuberkulin in der Altershaut des Patienten in Betracht zu kommen.

6. Fall: Methody M., 51jähriger Patient

Diagnose: Lungentuberkulose der Ausdehnung I.

Die Ersttestung fiel mit 8 mm Indurationsdurchmesser positiv aus.

Für die jetzige Tuberkulinnegativität konnte keine Erklärung gefunden werden.

7. Fall: Charlotte S., 25jährige Patientin

Diagnose: durch Probebiopsie histologisch gesicherte Darmtuberkulose.

Die Vortestung verlief ebenfalls negativ.

8. Fall: Josef G., 53jähriger Patient

Diagnose: bakteriologisch gesicherte Lungentuberkulose der Ausdehnung III.

Als Erklärung für die Tuberkulinnegativität käme die ausgeprägte Schwäche und Kachexie des Patienten in Frage.

9. Fall: Seyit S., männlicher Patient

Diagnose: Lungentbc der Ausdehnung II. Der Befund war bakteriologisch nicht gesichert.

Auch die Vortestungen mit 10 TE und 100 TE GT Hoechst ver-

liefen ebenfalls negativ.

10. Fall: Ladislaus N., 50jähriger Patient

Diagnose: Lungentuberkulose der Ausdehnung II,
Nebenbefund: Hypertonie.

Die Tuberkulose ist durch positive Kulturen abgesichert.
Die Vortestung verlief ebenfalls negativ.

Der negative Ausgang des jetzigen Simultantests ist vermutlich auf eine fehlerhafte Applikation zurückzuführen.

11. Fall: Magdalena O., 74jährige Patientin

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung I, Knochentuberkulose des 10. und 11. Brustwirbels; Nebenbefunde: Diabetes, chronische Pyelonephritis, Zustand nach Mammaablatio.

Die Vortestung mit 10 TE verlief negativ. Eine im Anschluß vorgenommene Testung mit 100 TE ergab nur eine schwache Induration von 5 mm Durchmesser.

12. Fall: Gertrud K., 52jährige Patientin

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung II, die allerdings weder mikroskopisch noch durch Kulturen nachgewiesen werden konnte. Die übliche Vortestung fiel ebenfalls negativ aus.

13. Fall: Gisela K., 76jährige Patientin

Diagnose: Lungentuberkulose Ausdehnung II, ge-

sichert durch mikroskopischen Stäbchennachweis und positiven Kulturen; Nebebefund: Diabetes.

Die Vortestung ergab einen Indurationsdurchmesser von 1 mm.

Eine Erklärung für das negative Ergebnis unserer Testung konnte nicht gefunden werden.

14. Fall: Heinz Sch., 27 Jahre alter Patient

Diagnose: Pleuritis exsudativa mit beiderseits beginnender Verschwartung, Pleuraempyem.

Auch eine Vortestung, die außer Haus mit einem Tuberkulin Tine Test durchgeführt wurde, war negativ verlaufen.

Den großen Wert der Tuberkulinreaktion als diagnostisches Hilfsmittel kann man gerade an diesen 32 nicht reagierenden Patienten ansehen. So zeigte sich, daß ein großer Anteil der negativ reagierenden Patienten keine Mykobakteriose hatte. Auch bei einigen Patienten mit der nur klinisch gestellten Diagnose: Tuberkulose fand sich der letztlich absichernde Beweis in Form von Bakteriennachweis und positivem Ausfall der angesetzten Kulturen nicht.

Es kann daraus der Schluß gezogen werden, daß zur eindeutigen Abklärung einer Tuberkuloseerkrankung neben dem klinischen Erscheinungsbild ein positiver Tuberkulintest nahezu von gleicher Wichtigkeit ist wie ein mikroskopischer Bakteriennachweis und eine positive Bakterienkultur.

8. BEFUNDE VON PATIENTEN, DIE STÄRKERE REAKTIONEN AUF RS 10 ALS AUF GT HOECHST ZEIGTEN

Die Gruppe C umfaßt, wie bereits oben erwähnt, drei Patienten, die mit einer wenigstens 7 mm größeren Induration auf RS 10 als auf GT Hoechst reagierten.

Obwohl der Wert von 7 mm nicht als absolutes Kriterium gewertet werden darf, so kam doch nach unseren Überlegungen bei diesen Patienten M.avium als homologes Antigen der Tuberkulinallergie am ehesten in Frage.

1. Fall: Josefa P., 79jährige Patientin, 1. Heilverfahren
Aufnahmediagnose: beiderseitige, vorwiegend rechtsseitige reaktivierte Lungentuberkulose großer Ausdehnung mit Destruktion und Bakterienausscheidung.

Die Diagnose wurde durch mikroskopischen Stäbchennachweis abgesichert. Eine Typenbestimmung war aber nicht möglich, da sich nur einmal eine winzige Kultur bildete. Auch eine Resistenzprüfung konnte aus dem gleichen Grund nicht durchgeführt werden.

Die Behandlung erfolgte zunächst in Dreierkombinationen mit Isoniazid, Ethambutol und Rifampicin, später nur mit Isoniazid und Ethambutol.

Die Ersttestung mit 10 TE verlief negativ, die zweite Testung mit 10 TE ebenfalls. Auf RS 10 reagierte die Patientin jedoch mit einer 8 mm großen Induration.

Entlassungsdiagnose: gebesserte, in Rückbildung befindliche, vorwiegend rechtsseitige Lungentuberkulose mit Restdestruktion, jetzt aber ohne Bakterienausscheidung.

2. Fall: Andreas R., 65jähriger Patient, 1.Heilverfahren.

Aufnahmediagnose: vorwiegend rechtsseitige Lungenoberlappentuberkulose von mäßiger Ausdehnung mit Destruktion und Bakteriennachweis im Sputum.

Die Diagnose wurde bakteriell und kulturell abgesichert.

Die Typenbestimmung ergab *Mycobacterium bovis*. Erwähnenswert ist außerdem, daß der Patient von Beruf Landwirt ist.

Die Resistenzprüfungen ergaben, daß die Erreger gegen INH, Rifampicin, PAS und ETA resistent waren.

Gegenüber Streptomycin und D-Cycloserin erwies er sich voll sensibel. Auf Capreomycin erwies er sich fraglich sensibel.

Die Aufnahmetestung mit 10 TE erbrachte eine Induration von 3 mm. Bei der jetzigen Untersuchung verlief die humane Testung negativ, die aviäre dagegen fiel mit 9 mm Induration deutlich positiv aus.

Die Entlassungsdiagnose lautete: Regrediente, vorwiegend rechtsseitige Lungenoberlappentuberkulose von mittlerer Ausdehnung mit Zerfallsresten, jetzt ohne Bakteriennachweis. Herzinsuffizienz bei geringgradigem Cor pulmonale, Hyperurikämie.

3. Fall: Anna N., 67jährige Patientin, 1.Heilverfahren

Aufnahmediagnose: Verkäsende, tuberkulöse Peritonitis, Begleithepatitis, Diabetes mellitus.

Die Diagnose wurde durch positive Urinkulturen gesichert, die Typenbestimmung lautete: "Mycobacterium tuberculosis". Die Peritonitis tuberculosis wurde durch eine Laparoskopie mit Biopsie histologisch nachgewiesen.

Die Erreger zeigten sich gegen INH, SM, PAS, ETH, EMB, CS, RNP sensibel.

Die Vortestung mit 10 TE war negativ ausgefallen. Die übliche Nachtestung mit 100 TE erbrachte eine Induration von 6 mm Durchmesser.

Bei unserer Testung mit GT Hoechst kam es zu einer 6 mm großen Reaktion. Die Induration auf RS 10 erbrachte sogar eine Induration von 13 mm.

Die Entlassungsdiagnose heißt: Nierentuberkulose ohne eindeutige Destruktion im Urogramm mit Bakterienausscheidung, Peritonitis tuberculosa, chronisch aggressive Hepatitis, Diabetes mellitus, Osteoporose.

In diesem Zusammenhang ist auch der Fall einer weiteren Patientin erwähnenswert, die zwar nach unserer obigen Einteilung eigentlich zur Gruppe B gehören würde. Da die Patientin aber nur auf das aviäre Tuberkulin mit einem Indurationsdurchmesser von 5 mm reagierte, scheint es durchaus berechtigt, diesen Fall hier abzuhandeln.

4. Fall: Lotte I., 59jährige Patientin, 1. Heilverfahren.

Aufnahmediagnose: Fragliche Spondylitis tuberculosa. Die stationäre Aufnahmetestung mit 10 TE Humantuberkulin verlief negativ. Die Nachtestung mit 100 TE erbrachte eine Induration von 6 mm.

Unsere Testung mit 10 TE GT Hoechst verlief ebenfalls negativ. Das aviäre Tuberkulin RS 10 rief dagegen eine Induration von 5 mm Durchmesser hervor.

Es wurde eine operative Ausräumung der Cervicalwirbelkörper C₆ + C₇ durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab eine chronisch rezidivierende unspezifische Entzündung.

Die Entlassungsdiagnose lautete: Depressives Syndrom, fragliche Lungenfibrose, osteomyelitischer Prozeß bei C₃ und C₄ mit fraglichen Senkungsabszeßschatten, osteomyelitischer Prozeß der BWS beo Th 3 - 7 mit fraglichen Senkungsabszeßschatten linksseitig des Prozesses. Älterer osteomyelitischer Prozeß der LWS bei L₂, L₃ und L₄.

Bei den aufgeführten Fällen fand sich kein endgültig sicherer Beweis für das Vorhandensein von Mycobacterium avium als Krankheitserreger. Allerdings gelang nur in Fall 2 und 3 eine Typenbestimmung des Erregers. In den anderen beiden Fällen könnte man durchaus Mycobacterium avium oder avium-ähnliche Mykobakterien zumindest als sensibilisierendes Antigen in Betracht ziehen.

9. PATIENTEN DER GRUPPE E₁

Bei den Patienten, die der Gruppe E₁ zugeordnet wurden, zeigten sich bis auf zwei Ausnahmen Reaktionen auf 10 TE GT Hoechst, die durchwegs um mehr als 4 mm größer waren als die auf RS 10.

Eine definitive Erklärung für die relativ starken Reaktionen auf das aviäre Tuberkulin konnte nicht gefunden werden. Es boten sich die auf der Seite 74 dargestellten Erklärungsmöglichkeiten an.

Jedenfalls gelang es bei keinem einzigen Kranken M.avium oder atypische Mykobakterien neben den fast obligaten M.tuberculosis nachzuweisen.

10. BEFUNDE VON PATIENTEN, DIE DER GRUPPE E₂ ANGEHÖREN

Bei den Patienten der Gruppe E₂ zeigten sich auf beide Tuberkuline in sechs von insgesamt zehn Fällen fast gleichgroße Indurationsdurchmesser. Der Unterschied betrug jeweils nur einen Millimeter.

Auch bei diesem Personenkreis fand sich kein sicherer Hinweis in Form von positiven Kulturnachweisen und eindeutigen Typenbestimmungen für eine oben angenommene Mischinfektion von Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium avium.

In fast allen Fällen handelte es sich hierbei um Lungen-

tuberkulösen mittlerer Ausdehnung, die alle bis auf zwei Fälle durch mikroskopischen Stäbchennachweis im Sputum und positive Kulturen mit anschließender Typenbestimmung abgesichert waren.

In einem Fall konnten keine Erreger nachgewiesen werden. Die beiderseitige Lungenoberlappentuberkulose mit kavernösem Zerfall bildete sich aber unter überlicher tuberkulostatischer Therapie weitgehend zurück, sodaß eine Infektion mit atypischen Mykobakterien fast ausgeschlossen werden kann.

Bei einer weiteren Patientin handelte es sich um eine Pleuritis exsudativa, wobei auch in diesem Fall keine Mykobakterien nachgewiesen werden konnten. Auch hier verlief die Abheilung unter üblicher Therapie.

11. AUSWERTUNG DER KORRELATIONSTAFEL VON 2 TE GT HOECHST UND 5 TE RS 10

Wie bereits mehrfach erwähnt, wurden 35 männliche Patienten statt mit 10 TE GT Hoechst nur mit 2 TE getestet.

Auch von den Ergebnissen dieser Patienten wurde eine Korrelationstafel in 1 mm Einteilung nach international üblicher Weise erstellt (Korrelationstafel 3).

Auch hier findet sich, wie bei den Testungen mit 10 TE, der größte Teil der Ergebnisse in der oberen rechten Hälfte der Korrelationstafel, d.h. die Ergebnisse fielen zumeist "zugunsten" des humanen Tuberkulins aus.

Korrelationstafel 3: Indurationen auf 2 TE GT Hoechst und
5 TE PPD-RS 10 bei 35 männlichen Patienten

2TE GT Höchst

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0	2					3		3	4	1	1	2	1	1	2	1		1	
1																			
2																			
3								1											
4			1																
5								2											
6														1		1			
7									1										
8																			
9																			
10															1			1	
11														1		1			
12														1					
13															1				
14																			
15																			
16																			
17																			
18																			

5 TE PPD RS 10 avium

Nur wiesen die Indurationen auf humanes Tuberkulin geringere Durchmesser auf als bei dem Test mit 10 TE. Die größte Induration auf 2 TE GT Hoechst lag hier bei 17 mm.

Bei der aviären Testung lag der größte Durchmesser bei 13 mm.

Um zu einer Aussage über die wahrscheinliche Durchseuchung der betreffenden 35 Testpersonen zu kommen, wurde wieder eine Einteilung der Testpersonen in die Gruppen A - E vorgenommen. (Zeichnung 2)

Das Feld A repräsentiert wieder die Gruppe der Testpersonen, die weder auf 5 TE RS 10 noch auf 2 TE GT Hoechst mit einer Induration reagierten.

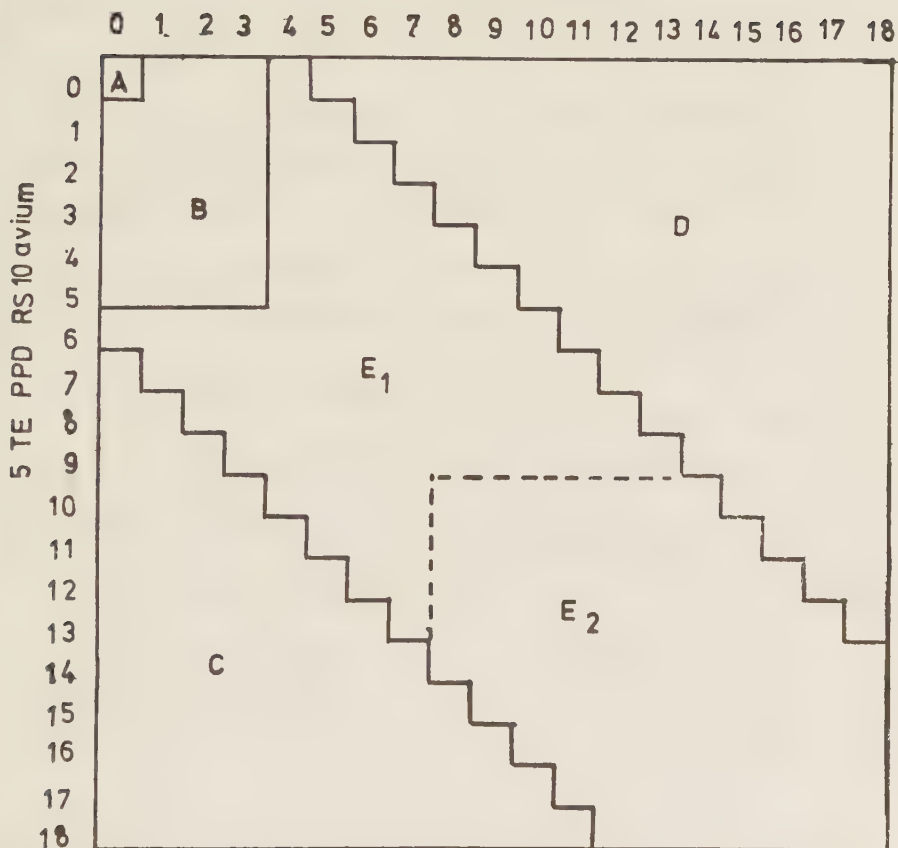
Wegen der niedrigen Dosierung von 2 TE GT Hoechst bei diesem Personenkreis und den damit verbundenen niedrigeren Indurationsgrößen konnte die obige Abgrenzung der Patientengruppen nicht ganz beibehalten werden.

Da die Indurationsdurchmesser auf 2 TE GT Hoechst durchschnittlich um circa 2 mm geringer als auf 10 TE GT Hoechst ausfielen, verschieben sich die entsprechenden Grenzen auf dem Schenkel des Humantuberkulin ebenfalls um 2 mm. Die Abgrenzungen auf dem aviären Schenkel konnten beibehalten werden.

Feld B repräsentiert demnach Patienten, bei denen die Reaktion auf humanes Tuberkulin kleiner als 4 mm war und auf aviäres Tuberkulin kleiner als 6 mm.

Zeichnung 2

2 TEGT Höchst



In Feld C mußten sich, wie bei den Testungen mit 10 TE, diejenigen Patienten finden, die auf RS 10 mit einer wenigstens 7 mm größeren Induration als auf GT Hoechst reagierten.

Feld D umfaßt, abweichend von der auf Seite 73 angeführten Einteilung, Testpersonen, die wenigstens eine um 5 mm größere Induration auf 2 TE GT Hoechst als auf 5 TE RS 10 hatten.

Feld E umfaßte wieder diejenigen Patienten mit annähernd gleichgroßen Reaktionen auf beide Tuberkuline.

Die Gruppe E wurde in diesen Fällen durch folgende Bestimmungen abgegrenzt.

1. Entweder mußten die Durchmesser auf 2 TE GT Hoechst mehr als 3 mm betragen oder die Reaktionen auf das aviäre RS 10 mußten größer als 5 mm sein.
2. Die Indurationsdurchmesser auf 2 TE GT Hoechst durften die Indurationen auf RS 10 nur um 3 mm übertreffen.
Umgekehrt galt, daß die Indurationsdurchmesser auf RS 10 die Reaktionen auf GT Hoechst um nicht mehr als 6 mm übertreffend durften.

Die epidemiologische Beurteilung des Feldes blieb die gleiche wie bei den Testungen mit 10 TE GT Hoechst und 5 TE RS 10.

Das Feld wurde wieder entsprechend in die Untergruppen E_1 und E_2 eingeteilt.

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die von uns vermutete Durchseuchung der Probanden mit aviärer, humaner

oder einer dritten, nicht bekannten atypischen Bakterienart wiedergeben.

Tabelle 14:

	A	B	C	D	E ₁	E ₂
Anzahl	2 =	1 =	0	24 =	3 =	5 =
Prozent bezogen auf 35	5,71	2,86	0	68,57	8,57	14,29

Gruppe A: Wahrscheinlich nicht infiziert oder Anergie

B: Humane und aviäre Kreuzreaktionen möglich

C: Mögliche Infektion mit M.avium

D: Sichere Infektion mit M.tuberculosis

E₁: Unklare Tuberkulinreaktion

E₂: Mögliche Mischinfektion sowohl mit Typus humanus und Typus avium.

Auch bei den 35 Testungen mit nur 2 TE GT Hoechst gehörte der größte Teil des getesteten Personenkreises in die Gruppe D.

Demnach waren also 24 Personen, das entspricht 68,57 %, eindeutig mit M.tuberculosis infiziert.

Dagegen fanden sich keine Patienten in Gruppe C, wo die möglicherweise mit M.avium infizierten Personen zusammengefaßt werden sollten.

In Gruppe A waren zwei Patienten, die auf beide Tuberkuline keine Reaktion zeigten. Als Ursache für die vorliegende Anergie

käme nur die zu niedrige Dosis der jetzigen Testung in Betracht, da die stationären Aufnahmetestungen deutlich positiv ausfielen.

In Gruppe B, in der humane und aviäre Kreuzreaktionen auf eine dritte unbekannte Mykobakterienart zusammengefaßt werden sollten, fand sich nur ein Patient von 32 Jahren.

Es handelte sich bei ihm um einen türkischen Arbeiter, der an einer bakteriell gesicherten Lungentuberkulose erkrankt war.

Die Reaktion auf das humane Tuberkulin betrug 3 mm, die auf das aviäre Tuberkulin war 4 mm groß.

Eine Kreuzreaktion kann aber in diesem Fall ebenfalls ausgeschlossen werden, da die Aufnahmetestung mit 10 TE mit 11 mm Indurationsdurchmesser deutlich positiv ausgefallen war.

Die geringe Reaktion auf 2 TE kann auf die niedrigere Dosis zurückgeführt werden. Dagegen scheint die Reaktion auf aviäres RS 10 durchaus eine Kreuzreaktion auf das humane M.tuberculosis als Antigen zu sein.

Bei Gruppe E₁, welche die unklaren Tuberkulinreaktionen umfassen sollte, fanden sich drei Reagenten. In zwei Fällen handelte es sich um Lungentuberkulosen mäßiger Ausdehnung, die aber weder durch Stäbchennachweis noch durch positiv ausgefallene Kulturen abgeklärt werden konnten.

Die Aufnahmetestungen auf 10 TE fielen aber bei den Patienten durchwegs größer aus als bei der jetzigen Testung mit nur 2 TE GT Hoechst. So kann man auch in diesen Fällen nur eine Mitreaktion auf das aviäre Tuberkulin RS 10 annehmen.

Bei einem weiteren Fall handelte es sich um einen 72jährigen Patienten mit einer bakteriell gesicherten Lungentuberkulose. Daneben fanden sich auch im Sputum Tumorzellen. Eine Bronchoskopie erbrachte allerdings keine Abklärung.

Auch bei diesem Patienten verlief die Aufnahmetestung mit 11 mm Größe deutlich positiv.

Der Ausgang der jetzigen Testung mit 2 TE, die nur einen Indurationsdurchmesser von 7 mm erbrachte, scheint ebenfalls auf die geringe Dosierung des Tuberkulins zurückgeführt werden zu können.

Auch die 5 mm-Induration auf das aviäre RS 10 Tuberkulin kann anscheinend, wie bei den obigen Fällen, als eine Mitreaktion gedeutet werden.

Bei den 5 Reagenten von E₂ mußten die Reaktionen auf 2 TE GT Hoechst mindestens 8 mm betragen und diejenigen auf RS 10 mindestens 10 mm.

Für die epidemiologische Beurteilung dieser Gruppe könnte an eine Mischinfektion von M.avium und M.tuberculosis oder an eine Infektion entweder mit M.avium oder nur mit M.tuberculosis gedacht werden.

Bei vier von diesen Patienten fällt besonders auf, daß die Größe der Reaktionen auf 2 TE fast diejenige der Vortestung mit 10 TE erreicht. Nur in einem Fall blieb die Reaktion um die Hälfte schwächer.

1. Fall: Hier handelte es sich um eine Lungentuberkulose mittlerer Ausdehnung. Die Krankheit ist seit 1958 bekannt, es handelt sich schon um das 4. Heilverfahren. Die Diagnose ist sowohl durch mehrfachen Stäbchennachweis als auch durch Kulturen bewiesen. Nebentbefunde waren eine mittelgradige Leberparenchymschädigung, eine Polyneuropathie und ein Zustand nach Billroth II.

Die Testung mit 2 TE zeigte eine Induration von 13 mm, die auf RS 10 eine von 12 mm. Die Aufnahmetestung mit 10 TE ergab eine Induration von 10 mm.

In dem vorliegenden Fall könnte es sich durchaus um eine Reaktion des aviären Tuberkulins handeln.

Aber auch hier fand sich kein Beweis für das Vorliegen einer Infektion mit *M. avium*, auch wenn eine Mischinfektion nicht ausgeschlossen werden konnte.

2. Fall: 39jähriger Patient mit einer ausgedehnten Lungentuberkulose. Daneben wies der Patient eine Polyneuropathie und eine chronische Gastritis auf.

Die Diagnose der Lungentuberkulose war mikroskopisch und durch Kulturen abgesichert.

Die Induration auf 2 TE war 14 mm groß, diejenige auf RS 10 13 mm. Die Vortestung mit 10 TE erbrachte eine Indurationsgröße von 12 mm.

Es scheint sich auch hier um eine starke Kreuzreaktion auf RS 10 zu handeln, obwohl eine Mischinfektion mit absoluter Sicherheit auch hier nicht ausgeschlossen werden kann.

In den folgenden beiden Fällen lagen auch keine Kulturnachweise vor: Die Diagnose stützte sich neben den klinischen Befunden nur auf den mikroskopischen Stäbchennachweis im Sputum.

Einmal handelte es sich um einen 37jährigen Patienten mit einer ausgedehnten Lungentuberkulose. Die stationäre Aufnahmetestung war mit 15 mm Indurationsdurchmesser positiv. Der jetzige Test mit 2 TE ergab eine ebenfalls 15 mm große Induration. Der aviäre Test mit RS 10 erbrachte eine Induration von 11 mm.

Beim letzten Fall lag eine Lungentuberkulose vor, die Testung auf 2 TE GT Hoechst ergab eine Induration von 17 mm Durchmesser, die auf aviäres RS 10 eine Induration von 10 mm.

Aufgrund des Überwiegens der humanen Tuberkulinreaktion scheint die Annahme berechtigt, daß die starke aviäre Reaktion nur als Mitreaktion zu werten ist.

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Tuberkulintestungen im In- und Ausland zeigten, daß die Reaktionsraten auf aviäres Sensitin beim Menschen je nach regionalen Gegebenheiten unterschiedlich ausfallen können.

Vor allem bei Kindern übersteigt die Durchseuchung mit *M. avium* zum Teil diejenige mit *M. tuberculosis*.

So betrug bei HECKHAUSEN (26) das Verhältnis der Reaktionsindices zwischen PPD Weybridge und humanem PPD RT 23 11,2 % zu 7,9%.

Bei den Testungen, die die Internationale Union gegen Tuberkulose in Oberbayern durchführte, verhielten sich die Reaktionen von aviärem Tuberkulin zu humanem wie 2,8 % zu 0,8 %.

Auch bei den Simultantestungen in Münchner Stadtteilen reagierten fast doppelt so viele Schüler auf aviäres als auf humanes Tuberkulin.

Mit zunehmendem Alter aber scheint sich das Verhältnis der Sensibilisierungsquoten wieder mehr zugunsten des Human-tuberkulins zu verschieben, wie sich an Hand der Untersuchungen HECKHAUSEN's an Studenten zeigte. Er fand nämlich gleich große Reaktionsindices auf beide Tuberkuline.

Bei unseren Testungen an den Patienten eines Tuberkulose-krankenhauses lag das Schwergewicht der Sensibilisierung aber eindeutig auf Seiten des humanen Tuberkulin GT Hoechst.

Annähernd 90 % der von uns untersuchten Personen reagierten auf GT Hoechst.

Auf aviäres PPD RS 10 zeigten sich aber immerhin bei etwa 26 % der Testpersonen meßbare Reaktionen.

Das entspricht einem Verhältnis von 3 : 1 zugunsten des Humantuberkulin.

SCHUNTER (77), der ebenfalls Simultantestungen in einem Lungensanatorium durchführte, fand dagegen nur bei 12,5 % der untersuchten Patienten aviäre Reaktionen, wogegen 82,5 % aller Patienten auf Humantuberkulin reagierten.

Aufgrund dieser Ergebnisse lassen sich keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Verhältnisse bei der gesunden Bevölkerung ziehen, da in beiden Untersuchungen fast nur Testpersonen zur Verfügung standen, die an einer sicher stattgefundenen Infektion mit Tuberkelbakterien manifest erkrankt waren.

GT Hoechst erwies sich als sehr brauchbares Humantuberkulin. Es ist durchaus mit dem von der WHO (25) zu Reihentestungen empfohlenen PPD S-RT 23 des dänischen Statens Serum Instituts sowohl qualitativ als auch quantitativ als gleichwertig zu betrachten (18, 31).

Bei den Testungen mit der Stärke 10 TE war es nur in 9,75 % der Fälle zu keiner Reaktion gekommen. Die restlichen 90,25 % der Untersuchungen dagegen wiesen deutlich meßbare Reaktionen auf. Bis auf Einzelfälle konnte die Ursache für die negativen Ergebnisse bei allen Patienten

geklärt werden.

Auch in höheren Verdünnungen, wie bei den Testungen mit nur 2 TE geschehen, zeigte GT Hoechst noch genügend Empfindlichkeit.

Betrachtet man noch einmal das Mantouxgramm der Indurationen auf GT Hoechst (Kurven 7 und 8), so läßt sich bei etwa 3 % der Patienten eine Reaktion bei 4 - 6 mm erkennen. Der eigentlich entscheidende positive Ausschlag beginnt aber erst bei 7 - 8 mm Indurationsdurchmesser.

Ein Vergleich mit der Korrelationstafel 2 ergibt, daß es bei diesen schwachen Reaktionen auch zu keinen Reaktionen auf aviäres Tuberkulin gekommen ist.

Unsere Untersuchungen stimmen also nicht mit denen von SCHUNTER, GRZBOWSKY, PALMER und EDWARDS überein, die rund ein Viertel der auf Testung mit humanem Tuberkulin sich ergebenden Reaktionen bis zur Größe 7 mm auf Kreuzreaktionen atypischer Antigene zurückführen.

Aus dem Mantouxgramm des GT Hoechst kann man weiter ersehen, daß die Mehrzahl der Patienten mit Indurationen zwischen 7 und 16 mm reagierten.

Nach JENKINS und SORIANO (29) sollen Tuberkulinreaktionen zwischen 6 und 14 mm entweder Infektionen mit echten Tuberkelbakterien oder aber mit atypischen Mykobakterien anzeigen.

Zieht man wieder das Korrelationsschema 1 zum Vergleich heran,

so erkennt man, daß von dieser, 203 Personen umfassenden Gruppe 52 ebenfalls auf aviäres Tuberkulin reagierten.

Die obigen Autoren weisen auch darauf hin, daß bei einer Infektion das homologe Antigen die stärkste Reaktion hervorruft, während das heterologe nur schwach darauf reagiert.

Aus dem Korrelationsschema ist jedoch zu ersehen, daß die Reaktionen auf das aviäre Antigen durchwegs kleiner sind als auf das Humantuberkulin.

Nur in einem Falle zeigte sich eine größere Reaktion auf aviäres Tuberkulin.

Bei den übergroßen Reaktionen des Humantuberkulin von über 17 mm fanden sich auch viele Reaktionen mittlerer Größe auf aviäres Tuberkulin.

Trotzdem kann man mit SMITH, DOHERTY und De LEMOS (82) übereinstimmen, daß Reaktionen über 15 mm eine Infektion mit *M.tuberculosis* grundsätzlich voraussetzen. Wahrscheinlich setzt sich diese Gruppe auch aus solchen Patienten zusammen, die mit überschießender Reaktion auf die Injektionen reagieren. Die Reaktionen auf aviäres Tuberkulin konnten demnach ebenfalls überschießende Kreuzreaktionen sein.

Auch das aviäre Tuberkulin des dänischen Statens Serum Instituts Kopenhagen erwies sich als durchaus brauchbares Antigen.

Die Reaktionen sollen jedoch nach BLAHA (5) und BLEIKER

geringer ausfallen als auf das aviäre Sensitin Weybridge, das nach wie vor als das aviäre Standardtuberkulin betrachtet wird. Allerdings kommt es auf letzteres Tuberkulin zu häufigeren Kreuzreaktionen als auf FPD AS 10.

Betrachtet man das Mantouxgramm (Kurve 13) des aviären Tuberkulin, so scheint hier die untere kritische Grenze für eine Sensibilisierung mit diesem atypischen Antigen bei 4 mm zu liegen. Kein Reaktor auf dieses Tuberkulin weist größere Indurationen als 16 mm auf. Auch ist zu berücksichtigen, daß etwa 10 % aller positiven Reaktionen auf aviäres FPD Indurationen von 1 - 3 mm aufweisen. Wie man aus der entsprechenden Korrelationstafel 2 entnehmen kann, handelt es sich aber durchwegs nur um Kreuzreaktionen.

Die Korrelationstafel läßt außerdem erkennen, daß rund 78,4 % der positiven Reaktionen auf aviäres Tuberkulin mit kleineren Reaktionen als auf das Humantuberkulin antworteten.

Von Interesse sind die restlichen aviären Reaktoren, deren Reaktionen um 1 - 9 mm größer ausfielen als die heterologe Reaktion auf Humantuberkulin. Über die Hälfte davon zeigte wiederum nur eine Reaktion auf aviäres Tuberkulin, jedoch nicht auf das Humantuberkulin.

Nach SMITH, DOHERTY und De LEMOS (82) soll als Kriterium für eine aviäre Erkrankung gelten, daß die aviären Reaktionen mindestens um 2 mm größer sein müssen als die humanen, bei einem Minstdurchmesser von 5 mm.

Wie aus den obigen Aufstellungen hervorgeht, konnten von den drei Patienten, die nur auf das aviäre Tuberkulin reagierten, in zwei Fällen keine Kulturen von säurefesten Stäbchen gewonnen werden, sodaß auch hier keine Typenbestimmung erfolgen konnte. Beim dritten Patienten fand sich als Erreger *Mycobacterium bovis*.

Auch bei den übrigen Patienten, die außer auf das aviäre Tuberkulin auch auf Humantuberkulin reagierten, fanden sich bei den Typenbestimmungen nur die "klassischen" Tuberkuloseerreger, nämlich *M.tuberculosis* und *M.bovis*, ohne Anhalt für eine Mischung mit atypischen Mykobakterien.

Aus dieser Tatsache läßt sich der Schluß ziehen, daß trotz der relativ hohen spezifischen Sensibilisierungsrate gegen Sensitine von *Mycobacterium avium* von 26 % die Manifestation einer aviären Tuberkulose beim Menschen sehr selten vorzukommen scheint. Unsere hohe Sensibilisierungsquote läßt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, daß die meisten Patienten, die auf das aviäre Tuberkulin reagierten, durch eine gutartig, asymptomatisch verlaufende Infektion mit *Mycobacterium avium* oder mit einem in der Antigenstruktur nahe verwandten Erreger sensibilisiert wurden.

Auch bei Patienten mit großen Reaktionen auf aviäres und noch größeren Reaktionen auf Humantuberkulin fand sich bei der Typenbestimmung immer nur *M.tuberculosis* ohne Anhalt für eine Mischung mit *M.avium*.

So ermittelte PETERSEN (66) aus dem Untersuchungsmaterial

des Instituts für Laboratoriumsdiagnostik des Zentralkrankenhauses Gauting nur sehr selten atypische Mykobakterien. Auch ist es sehr unwahrscheinlich, daß atypische Erreger der Aufmerksamkeit entgangen sind, da bei allen positiven Kulturergebnissen Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt werden.

Unsere Ergebnisse scheinen diejenigen von MEISSNER zu bestätigen, die atypische Erreger nur in 0,2 % für manifeste Erkrankungen verantwortlich machen.

Eine Simultantestung mit verschiedenen Antigenen als einziges Beweismittel für eine durch atypische Mykobakterien hervorgerufene Erkrankung zu betrachten, ist völlig unzureichend.

Auch erlauben intracutane Hauttestungen keine differentialdiagnostischen Entscheidungen. Mit ihrer Hilfe gelingt es lediglich, eine spezifische Sensibilität und den Durchseuchungsgrad der untersuchten Patienten aufzudecken. Auch scheint es nicht beweiskräftig für eine atypische Lungenkrankung zu sein, wenn der betreffende Kranke nur auf das atypische Antigen reagiert, auf Humantuberkulin dagegen keinerlei Reaktion zeigt, oder wenn er auf das atypische Antigen bedeutend stärker reagiert als auf das Humantuberkulin.

Jedoch sollte die alleinige Reaktion auf ein atypisches Antigen oder eine atypische Reaktion, die größer als diejenige auf das Humantuberkulin ausfällt, den Verdacht auf

eine mögliche atypische Infektion lenken.

Es müssen aber weitere Kriterien wie Anamnese, Sensibilitätsprüfungen und Behandlungserfolge auf Tuberkulostatica 1. und 2. Ordnung zur Diagnosefindung herangezogen werden.

Allein beweisend für eine durch atypische Mykobakterien hervorgerufene Erkrankung bleibt nach wie vor die Typenbestimmung der Erreger.

Nach ZANONI (89) müssen darüber hinaus aber folgende Forderungen erfüllt sein:

1. Es müssen in der Primärkultur mehrere Kolonien anwachsen.
2. Das Mykobakterium muß von demselben Patienten wiederholt isoliert worden sein.
3. Das Mykobakterium muß stets in Reinkultur angezüchtet werden.
4. Es muß auch aus Resektionsmaterial züchtbar sein.

Es läßt sich mit Sicherheit auch nicht bestimmen, ob die von uns ermittelte Sensibilisierungsquote auch derjenigen der hiesigen gesunden Bevölkerung entspricht, da man bei den Sensibilitätstestungen stets die bereits erwähnten Kreuzreaktionen berücksichtigen muß, die auf Erreger mit nahe verwandten Antigenstrukturen zurückzuführen sind.

Außerdem lagen bei unseren Patienten häufig prädisponierende Faktoren vor, die eine Infektion mit atypischen Mykobakterien, wahrscheinlich auch in Form einer Superposition auf einen bereits bestehenden spezifischen Prozeß, begünstigen könnten.

Jedenfalls läßt sich aus der von uns ermittelten Sensibilisierungsrates und den erwähnten Untersuchungen an Schülern in Oberbayern und München schließen, daß der Durchseuchungsgrad der hiesigen Bevölkerung mit atypischen Mykobakterien der aviären Familie relativ hoch sein muß.

Eine genaue Ermittlung des Durchseuchungsgrades der Bevölkerung in unserem Gebiet bleibt einer Untersuchung mit gesunden Testpersonen vorbehalten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In einem historischen Rückblick wird die Bedeutung des M.avium als Krankheitserreger bei Mensch und Tier dargestellt.

Auch wird die Entwicklung eines simultanen Vergleichstuberkulintests, seine Bedeutung für Diagnose und Erfassung der Bevölkerungsdurchseuchung mit atypischen Mykobakterien erörtert.

Es stellte sich die Frage nach dem Wert der Simultantestung für die Diagnosestellung einer Erkrankung und die Feststellung der Durchseuchung unseres Patientengutes mit atypischen Mykobakterien.

Zur Beantwortung wurden 395, vorwiegend an Tuberkulose erkrankte Patienten aller Altersstufen mit 10 TE bzw. 2 TE Humantuberkulin GT Hoechst und 5 TE aviärem Tuberkulin PPD RS 10 getestet.

Soweit bei den Kranken Mykobakterien nachgewiesen werden konnten, erfolgten die Typenbestimmungen der Erreger. Die Untersuchungsergebnisse wurden tabellarisch und graphisch dargestellt.

Es zeigte sich, daß fast 90 % aller Testpersonen auf das Humantuberkulin reagierten und relativ viele Testpersonen, nämlich 26 %, auch auf das aviäre Tuberkulin deutlich meßbare Reaktionen zeigten.

Um zu Aussagen über die wahrscheinliche Durchseuchung unseres Testkollektivs mit *M.avium* und *M.tuberculosis* zu gelangen, wurden Korrelationstafeln angelegt.

Nach unseren Testergebnissen waren über 80 % der Getesteten durch *M.tuberculosis* infiziert. Dagegen kam nur bei 0,83 % der Untersuchten eine alleinige Infektion durch *M.avium* in Betracht. Bei den übrigen Testpersonen handelte es sich wahrscheinlich um Nichtinfizierte, Kreuzreaktionen und sg. Mischinfektionen.

Durch die Hinzuziehung der Krankengeschichte, des Krankheitsverlaufs und, wenn möglich, der Typenbestimmung der Erreger konnte in allen Fällen eine aviäre Erkrankung ausgeschlossen werden.

Es zeigte sich nach den vorliegenden Untersuchungen, daß eine Simultantestung mit homologen Antigenen als einziges Kriterium für die Diagnose einer atypischen Mykobakteriose unzureichend ist. Beweisend bleibt nur die bakteriologische Erregertypenbestimmung. Die relativ hohe Sensibilitätsquote für *M.avium* kann im Sinne einer benignen, asymptomatischen, eventuell zusätzlichen Infektion gewertet werden.

Trotz der relativ großen Exposition gegenüber *M.avium* dürfte demnach eine manifeste Erkrankung durch diese Mykobakterienart recht selten ausgelöst werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAMS E.W. und HARLAND
Sensitivity to avian and human PPD
in Brisbane schoolchildren.
Tubercle 48, S. 79 - 93, 1967
2. ARDALAN P. Mycobacterium avium als Erreger einer
 kavernösen Lungentuberkulose des Men-
 schen.
 Prax.d.Pneumol. 22, S. 549, 1968
3. BATES L.E., BUSH T. und PALMER C.E.
 Research contributions of BCG vaccination
 programs. II. Tuberculin sensitivity at
 different altitudes of resistance.
 Publ.Hlth.Rep.(Wash.) 66, S. 1427 - 1442,
 1951
4. BEITZKE H. Über die Infektion des Menschen mit
 Hühnertuberkelbazillen.
 Erg.ges.Tbk.forsch. 11, S. 201 - 222,
 1953
5. BLAHA H. Sitzung der Arbeits- und Forschungsgruppe
 Tuberkulose in Bayern und des Inter-
 national Tuberculosis Surveillance Centre
 vom 17. 12. 1973 im Zentralkrankenhaus
 Gauting.
6. BLAHA H., PROSINGER A., BLEIKER M.A.
 Skinsensitivity to human PPD and to
 avian PPD in schoolchildren in Bavaria
 (Germany).
 Report of the International Tuberculosis
 Surveillance Centre

7. BLEIKER M.A. Sensitivity to avian tuberculin in schoolchildren in a rural area. *Frac.Tuberc.Res.Coun.* 46, S.113 - 119, 1959
8. BLEIKER M.A. Sensitivity to human and avian FPD in schoolchildren in Côte d'Or (France) and in Delft (The Netherlands). *Bull.int.Un.Tuberc.* XXXVI, S. 37, 1965
9. BLEIKER M.A. und ERPECUN C.P. Tuberculin sensitivity in Surinam. *Selected Papers Vol.IX*, S.45 - 63
10. BLEIKER M.A. Spezifische und unspezifische Tuberkulinhautempfindlichkeit bei Schülern in zehn europäischen Ländern. *Deutsches Medizinisches Journal* 22, S. 50 - 53, 1971
11. BRAUN W., EHRLING F., MEISSNER G. Lymphknotenerkrankungen durch *M.avium* und atypische Mykobakterien. *Prax.Pneumol.* 27, S. 662 - 670, 1973
12. DIETL K. und KOSZLER V. Untersuchungen mit Geflügeltuberkulin. *Beitr.Klin.Tbk.* 92, S.697 - 702, 1939
13. ENGBRAEK H.G.H. *Beitr.Klin.Tbk.* 132, S.37, 1965
14. FELDMAN W.H. Avian tuberculosis infections. Williams u. Wilkins Co., Baltimore 1938, zit. n. HECKHAUSEN
15. FENGER E.P.K., MARIETTE E.S., HUTCHINSON und QUELLETTE A.J. *Z.tbk.* 72, S. 298, 1935

16. FORSCHBACH G., KIELWEIN G. und DEDIE K.
Kritische Stellungnahme zum Nachweis des
Mycobacterium avium in vom Menschen stam-
mendem Untersuchungsmaterial.
Prax.Pneumol. 19, S. 204, 1965
17. FREERKSEN E. Ist die Eradikation der Tuberkulose in
der Bundesrepublik ein erreichbares
Ziel?
Beitr.Klin.Tuberk. 131, S. 101 - 120,
1965
18. FREERKSEN E. und ORLOWSKI E.H.
Vergleich der Hautreaktion nach In-
jektion von RT 23 (WHO) und GT Hoechst
in zwei verschiedenen Lösungsmitteln.
Prax.Pneumol. 18, S. 476, 1964
19. GARDENER L.U. Studies on experimental Pneumoconiosis.
5. The reactivation of healing primary
tubercles in the lung by the inhalation
of quartz, granits and carborundum dusts.
Am.Rev.Tbc 20, S. 833, 1929
20. GARBORG O., BORGEN L.O., SVENKERUD R.
Avian tuberculosis infection in a child.
Ann.Pect.Finn. 3, S.363, 1957
21. GASUL B.M. Arch.of Pediatr. 46, S. 67, 1929
22. GERNEZ-RIEUX CHR. und TACQUET A.
zit. nach MEISSNER G.
23. GINSBURG E.A., ZKUKOVA M.P., PLATNIKOVA L.M. MAKAROVA G.L.
Der Versuchsfehler bei der Tuberkulin-
Diagnostik
Probl.Tuberk. (Mosk.) 44, Nr. 12,
S. 32 - 36, 1966

24. GRZYBOWSKY S. Infections with unclassified mycobacteria as a cause of false tuberculin sensitivity.
Bull.int.Un.Tuberc. XXXVII, S. 378, 1966
25. GULD I., BENTZEN M., BLEIKER M.A., GRIEF W.A.,
MAGNUSSON M., WAALER H.
Standardization of a new batch of purified tuberculin (TPD) intended for international use.
Bull.Wld.Hlth.Org. 19, S. 845 - 951, 1958
26. HECKHAUSEN H. Vergleichsuntersuchungen mit PPD RT 23 und aviärem PPD Weybridge Tuberkulin bei Schülern in Stadt und Landkreis Duderstadt und Studenten der Universität Göttingen.
Inauguraldissertation, Göttingen 1966
27. HOEFER W. Das Mantouxgramm zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion.
Beitr.Klin.Tuberk. 128, S. 242 - 254, 1969
28. JAHN R.P. Silicosis and avian tuberculosis.
Amer.Rev.resp.Dis. 80, S. 78, 1958
29. JENKINS D.E., SORIANO L.R. und HSU M.K.
The tuberculin reaktion associated with tuberculosis infection.
30. KARLSON A.G., FELDMANN W.H.
Mycobacteria of human origin resembling mycobacterium avium.
Proc.of the 15.intern.Vet.Congr. Stockholm 1, S.159, 1953

31. KATERBAU I. Zur Bewertung des PPD Tuberkulin Tine Tests und der Tuberkulinprobe nach Mendel-Mantoux.
Inauguraldissertation, München 1969
32. KLEEBOERG zit. nach C.A. SCHUNTER
33. KOCH R. Über die Ätiologie der Tuberkulose.
Mitteil.a.d.Kaiserl.Gesundheitsamt
Bd.2, 1885 zit.n. LOEWENSTEIN
34. KOCH R. Über bakteriologische Forschung.
Deutsche med.Wochenschr. 16, S. 756,
1890
35. KOCH R. I. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose.
Deutsche med.Wochenschr. 16, S. 1029,
1890
36. KOCH R. Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose.
Deutsche med.Wochenschr. 17, S. 101,
1891
37. KOCH M. und RABINOWITSCH L. Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose.
Virchows Arch. 190, Beiheft S. 246, 1907
38. KRANIG Betrifft: Tuberkulosebekämpfung,
Epidemiologische Erhebung
Vorläufige Mitteilung vom 10. 5. 1974
39. KRAUS und VOLK zit. nach SCHRÖDER K.J.
40. KRUSE Über das Vorkommen der sg. Hühner-tuberkulose beim Menschen und bei den Säugetieren.
Beitr.path.Anat. 12, S. 544, 1893

41. LANGE B. und LANGE E.
Deutsche med.Wochenschr. S.248, 1922
42. LANGE F.CH., STRÖDER J., FREEKSEN E.
Hautreaktionen mit Tuberkulinen von
verschiedenen Mykobakterienstämmen.
Ärztliche Forschung 18, S. 528 - 531,
1964
43. LANGEMANN B.H. Der Einfluß der tuberkulostatischen
Therapie auf die Tuberkulinempfindlich-
keit.
Inauguraldissertation, 1962
44. LAMALLEREE
Gaz.méd.de Paris p. 376, 1886 et
Sem.méd. p.239, 1887 zit. nach
LOEWENSTEIN
45. LOEWENSTEIN E. Über das Vorkommen der Geflügeltuber-
kulose beim Menschen.
Wiener klin.Wochenschr., S.785, 1913
46. LOEWENSTEIN E. Vorlesungen über Bakteriologie, Immuni-
tät, spezifische Diagnose und Therapie
der Tuberkulose für Ärzte und Tier-
ärzte.
G.Fischer Verlag, Jena 1920
47. LOEWENSTEIN E. Über Septicämie bei Tuberkulose.
Z.Tbk 7, S.491, 1905
48. LOEFFLER W. Geschichte der Tuberkulose im
Handbuch der Tuberkulose, S. 1 - 105,
Thieme Verlag, Stuttgart 1950
49. LOOS T. Zur aktuellen Tuberkulindiagnostik.
Beitr.Klin.Tuberk. 139, S. 5 - 14,
1964

50. LOOS T. und SZABO I.
Untersuchungen mit verschiedenen Sensi-
tinen von atypischen Mykobakterien bei
Kindern und Erwachsenen.
Prax.Pneum. 22, S. 555 - 563, 1968
51. MAFFUCCI
Beitrag zur Aetiologie der Tuberkulose
(Hühnertuberkulose).
Zbl.Path. 1, S.409, 1890
52. MARTEN A. und van WIJNGAARDEN L.I.
Unclassified Mycobacteria in the
Nethderlands.
Bull.int.Un.Tuberc. XXXVII, S. 386,
1966
53. MARKS J., BIM K.J. und MEISSNER G. zit. nach G.A.
SCHUNTER
54. MEISSNER G.
II. Atypische Mykobakterien, ihre
bakteriologischen, klinischen und
epidemiologischen Probleme.
Ergeb.Inn.Med.u.Kinderheilkunde 20,
S. 36 - 88, 1963
55. MEISSNER G.
Atypische Mykobakterien als Krankheits-
erreger beim Menschen.
Beitr.Klin.Tuberk. 132, S. 82 - 91,
1965
56. MEYN A.
Die Hühnertuberkulose und ihre Auswir-
kungen.
M.Hefte d.Tierheilk., Sonderteil Rinder-
tbk. und Brucellose 14, S. 24, 1962
57. MÜLLER R.W.
Was ist und was bedeutet eine positive
Tuberkulinreaktion.
Der Tuberkulosearzt 15, S. 548 - 149,
1961

58. NASSAL J. Die aetiologische und epidemiologische Rolle des bovinen und aviären Erregertyps in der Tbk des Menschen. Deutsche med.Wochenschr. 86, S. 1855, 1961
59. NASSAL J. Das Mycobacterium avium als Krankheitserreger. Beitr.Klin.Tuberk. 132, S. 46 - 54
60. NOCARD Compt.rend. de la Soc. de Biol. p. 601, 1885, zit. nach LOEWENSTEIN
61. PALMER C.E., FEREBEE S.H., STRANGE PETERSON O. Studies of pulmonary findings and antigen sensitivity among student nurses. VI. Geographic differences in sensitivity to tuberculin as evidence of nonspecific allergy. Publ.Health Rep. 65, S. 1111 - 1138, 1950
62. PALMER C.E., BATES L.E. Tuberkulin sensitivity of tuberculous patients. Bull.Wld.Hlth.Org. 7, S. 171 - 188, 1952
63. PALMER C.E. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of non-specific sensitivity. Amer.Rev.Tuberc. 68, S. 678 - 694, 1953
64. PALMER C.E., EDWARDS L.B., HOPWOOD L., EDWARDS Q. Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. J.Pediatr. St.Louis 55, S. 413 - 429, 1959

65. PANSINI Einige neue Fälle von Geflügeltuber-
kulose bei Menschen und Säugetieren.
Deutsche med.Wochenschr. 1894, S.694
66. PETERSEN K.F. Sitzung der Arbeits- und Forschungs-
gruppe Tuberkulose in Bayern und des
Internationalen Tuberculosis Surveillance
Centre vom 17. 12. 1973 im Zentralkran-
kenhaus Gauting.
67. PHYLLIS Q., EDWARDS und EDWARD L.,
The story of the tuberculin test from
an epidemiologic viewpoint.
Amer.Rev.resp.Dis. 81, Part 2, S. 1 - 47,
1960
68. POLICARD A., DULFOUR T.A.
Recherches experimentales pur les
pneumoconiotuberculosés.
Ann.med. Paris 41, S. 183, 1937
69. POLLITZER zit. nach K.J. SCHRÖDER
70. PLUM N. Studies on tuberculosis and tuberculin
reaktions in cattle.
Skand.Vet.Tidschr. 27, S. 589 - 685,
1937
71. REMETE Über die Rolle der Geflügeltuberkulose-
bazillen bei der Tuberkulose der Harn-
und Geschlechtsorgane des Menschen.
Z.urolog.Chir. 43, S. 202, 1937
72. RESEARCH COMMITTEE OF THE BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION
The pattern of human and avian tuber-
culin sensitivity at successive tests
in schoolchildren.
Tubercle (London) 46, 1966

73. RESEARCH COMMITTEE OF THE BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION
Further studies of acquired sensitivity
to human and avian tuberculin at
successive tests in schoolchildren.
Tubercle (London) 47, S. 157 - 173,
1966
74. SCHLIESSER TH. Monatsh.Tierheilk. 6, Rindertuberkulose 3
S. 1963, 1954 zit.n.K.J. SCHRÖDER
75. SCHMIDT P.Chr. Der Tuberkulintest.
Paediat.Prax. 13, S. 21 - 26, 1973/74
76. SCHRÖDER K.J. Vergleichende Untersuchungen mit "ge-
reinigtem Tuberkulin Dessau" und
"Geflügeltuberkulin Dessau" bei Tuber-
kulosekranken.
77. SCHUNTER C.A. Die Erfassung von Infektionen mit
atypischen Mykobakterien durch simultane
Hauttests bei Tuberkulosekranken und
ihre Bewertung für die Humanmedizin.
Beitr.Klin.Tuberk. 137, S. 321 - 346,
1968
78. SIMON G. Ergebnisse der Simultantestungen mit
verschiedenen Mykobakterientuberkulinen
bei Tuberkulosepatienten.
79. SIMEONOV L.A. Acta Tbc Pneum.Scand. 44, Nr. 1, S. 39,
1964
80. SIMEONOV L.A. Results of testing with avian sensitin
in Jugoslavia.
Z.Tuberk. 127, S. 89 - 92, 1967
81. SJÖBERG K. Nord.Med. 1940, 2747
ref.Zbl.Tbk. 54, S. 646, 1942
zit. nach K.J. SCHRÖDER

82. SMITH D.H., DOHERTY G.W. und DE LEMOS R.A.
Unclassified mycobacterial infection
and disease in Children residing in
Massachusetts.
J.Pediat. S.759, 1965
83. STEENKEN W., SMITH M. und RALDIGH J.R.
The pathogenecity of attenuated and
avirulent tubercle bacille for the
silicatic host (guinea pig): Their
implications as vaccinating agents in
human's inhalations infection.
Amer.Rev.resp.Dis. 88, S. 121, 1963
84. STOLL L.
Die Anwendung von Sensitinen bei
mykobakteriellen Infektionen des Men-
schen und der Tiere.
Pneumonologie 146, S. 269 - 274, 1972
85. VORMANN
zit. nach K.J. SCHRÖDER
86. VORWALD A.D., DWORSKI M., PRATT P.C., DELAHAUT A.B.
BCG vaccination in silicosis.
Amer.Rev.Tbc. 62, S. 455, 1950
87. WELTI R.
Über das Vorkommen der Hühnertuberkulose
in der menschlichen Niere.
Z.urolog.Chir. 38, S. 115, 1933
88. WHO
Publ.Res.Off.
Sensitivity of human populations to
human and avian tuberculosis.
Bull.Wld.Hlth.Org. N.Y. 12, S. 85 - 99,
1955
89. ZANONI G.
Der Tuberkulintest.
Schweizer Rundschau Med. (Praxis) 61,
S. 1321 - 1330, 1972

Herrn Professor Dr.med.H.BLAHA danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas.

Ein besonderer Dank gilt auch den Stations-
und Oberärzten, die mir bei der Durchführung
der Testungen hilfreich zur Seite standen.

L E B E N S L A U F

Am 4. Juni 1949 wurde ich, Norbert Knipfer, als einziger Sohn des Drogisten Alois Knipfer und seiner Ehefrau Ernestine, geborene Lerch, in München geboren.

Ich besuchte von 1955 bis 1960 die Volksschule in Lochham und Gräfelfing.

Nach der 5. Klasse trat ich 1960 in das Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing über.

Im Juni 1969 legte ich die Reifeprüfung ab.

Anschließend begann ich im WS 1969/70 an der Universität München das Studium der Humanmedizin.

Hier legte ich im Sommer 1970 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1972 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Meine klinischen Studien beendete ich im Sommer 1975 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Seit September 1975 leiste ich meine Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus München-Pasing ab.

